



**Carlos Eduardo
Delgado Correia**

**Infecções urinárias e susceptibilidade de
uropatógenos aos antimicrobianos**



**Carlos Eduardo
Delgado Correia**

**Infecções urinárias e susceptibilidade de
uropatógenos aos antimicrobianos**

Dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Microbiologia, realizada sob a orientação científica do Prof. Doutor Elísio Costa, Professor adjunto do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa e co-orientação da Prof. Doutora Isabel Henriques, Professora Auxiliar Convidada do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro.

“O microorganismo terá sempre a última palavra”

Pasteur

o júri

presidente

Prof. Doutora Maria Adelaide de Pinho Almeida
professora auxiliar do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

vogais

Prof. Doutora Manuela Esteves Pintado
professora auxiliar da Escola Superior de Biotecnologia da Universidade Católica Portuguesa

Prof. Doutor Elísio Manuel de Sousa Costa
professor adjunto do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa

Prof. Doutora Isabel da Silva Henriques
professora auxiliar convidada do Departamento de Biologia da Universidade de Aveiro

Agradecimentos

Não poderia deixar de agradecer ao meu orientador, Professor Doutor Elísio Costa, pela orientação técnico-científica, pelos ensinamentos transmitidos e pelo tempo dispendido desde o início deste trabalho. É um exemplo na minha vida de que com muito trabalho e dedicação podemos ir longe, mesmo contra muitos obstáculos.

Agradeço-lhe sinceramente todos os conselhos e ensinamentos para a realização deste trabalho.

Agradeço à minha co-orientadora, Professora Doutora Isabel Henriques, a paciência, disponibilidade e orientações fornecidas para a concretização deste trabalho.

Agradeço à minha querida amiga Elisa pela grande ajuda que me deu na recolha dos dados para este trabalho. O meu profundo e sincero obrigado.

Agradeço também à Elisabete pela grande e incansável ajuda na formatação desta tese e pelo apoio nos momentos mais difíceis. Também o meu profundo e sincero obrigado.

Gostaria em especial de agradecer aos meus pais, Luís e Luísa, por todo o apoio, força, carinho e sacrifícios feitos para poder conseguir alcançar os meus objectivos ao longo das várias etapas da minha vida.

Finalmente, agradeço ao serviço de Patologia Clínica do Hospital de Bragança, nomeadamente à Dra. Graça Pombo pela possibilidade de realizar este trabalho.

palavras-chave

Infecção do tracto urinário, Etiologia, Susceptibilidade aos antimicrobianos. Tratamento empírico.

resumo

A infecção do tracto urinário (ITU) é uma das doenças infecciosas mais comuns.

Com o objectivo de conhecer os agentes etiológicos mais comuns na infecção urinária e comparar o seu padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos, para o mesmo agente etiológico, quer em doentes internados, quer em regime de ambulatório, foram analisados todos os exames bacteriológicos de urina que deram entrada no Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar do Nordeste, EPE - Unidade Hospitalar de Bragança, durante o período compreendido entre Janeiro de 2004 a Dezembro de 2008.

Deram entrada no serviço 12510 exames bacteriológicos. Destes, o exame cultural foi positivo em 1869 amostras (592 de internamento e 1277 de doentes externos). A *Escherichia coli* foi o microrganismo mais frequentemente isolado (67,3%), seguido pela *Pseudomonas aeruginosa* (7,0%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%) e *Proteus mirabilis* (4,3%). Em relação à susceptibilidade aos antimicrobianos, verificámos que as enterobactérias em estudo apresentavam elevada resistência aos antimicrobianos recomendados para o tratamento empírico da ITU (cefalosporinas, cotrimoxazole e quinolonas), não se aconselhando o seu uso empírico na região de Bragança. Para estas, os antimicrobianos com maior grau de susceptibilidade foram o imipenemo, a gentamicina e a ampicacina. Em relação aos isolados de *Pseudomonas aeruginosa*, os antimicrobianos mais eficazes foram o imipenemo e a colistina. Relativamente ao padrão de susceptibilidade, para o mesmo agente etiológico, quer em doentes internados, quer em regime de ambulatório, encontramos diferenças estatisticamente significativas para os antimicrobianos ceftazidima, cotrimoxazole, ciprofloxacina e cefalotina para a *E. coli*, o imipenemo e ampicilina+sulbactam para a *P. aeruginosa* e a ciprofloxacina para o *P. mirabilis*. Relativamente aos outros agentes não se verificaram diferenças estatisticamente significativas. Durante o período de estudo, observou-se, em todas as espécies, um aumento geral das taxas de resistência aos antimicrobianos, tendo esse aumento sido significativo nos antimicrobianos ceftazidima, cotrimoxazole e ciprofloxacina para a *P. aeruginosa*.

Este estudo permite dispor de dados necessários para o conhecimento dos diferentes agentes etiológicos mais importantes nas ITU no distrito de Bragança e disponibilizar a informação sobre os seus padrões de resistências, necessários para se iniciar um tratamento empírico adequado e elaborar guias de tratamento.

keywords

Urinary tract infection, Etiology, Antimicrobial susceptibility, Empirical therapy

abstract

Urinary tract infections (UTI) are one of the most common infectious diseases. With the objective of knowing the common etiological agents in urinary infection and comparing its antimicrobial susceptibility in nosocomial and community-acquired urinary infections, we analysed all the urine bacteriological exams from the *Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar do Nordeste, ENE - Unidade Hospitalar de Bragança*, during a five years period (January 2004 and December 2008).

During this period, 12510 urine bacteriological exams were conducted. The cultural exam was positive in 1869 samples (592 from nosocomial infections and 1277 from community-acquired urinary infections). The *Escherichia coli* was the most frequently isolated species (67,3 %), followed by *Pseudomonas aeruginosa* (7,0%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), and *Proteus mirabilis* (4,3%). Concerning to antimicrobial susceptibility, the *Enterobacteriaceae*, showed a high resistance to the antimicrobials that are widely recommended for empirical treatment of UTI (quinolones, cefalosporines and cotrimoxazol). On the other hand, enterobacteria were susceptible to imipenem, amikacin and gentamicin. Imipenem and colistine were the more active antimicrobials against *P. aeruginosa*. Concerning the susceptibility for the same etiological agent, we found statistical significant differences between nosocomial and community-acquired urinary infections for the antimicrobials ceftazidime, cotrimoxazol, ciprofloxacin and cephalothin for the *E. coli*, imipenem and ampicilina+sulbactam for the *P. aeruginosa* and for ciprofloxacin for *P. mirabilis*. For the other identified agents there were no statistical significant differences. Over the study period, sensitivity of all to most of the antimicrobials tested increased, with a marked increase for ceftazidime, cotrimoxazol and ciprofloxacin for *P. aeruginosa*.

This study allowed to obtain and make available data on etiologic urinary infection agents in Bragança and provides the information about their antimicrobials resistance profiles, which essential to establish an adequate empirical treatment and to elaborate treatment guides.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	6
2. INTRODUÇÃO GERAL	7
2.1. Definição e classificação.....	7
2.2. Microflora comensal do tracto urinário	9
2.3. Etiologia.....	9
2.4. Epidemiologia.....	10
2.5. Patogénese	12
2.5.1. Mecanismos de defesa do aparelho urinário	12
2.5.2. Vias de Infecção	14
2.5.3. Fisiopatologia das ITU	14
2.5.4. Manifestações clínicas	15
2.5.5. Factores de risco.....	16
2.5.5.1.Factores de risco inerentes ao hospedeiro	17
2.5.5.2.Factores de risco inerentes aos microrganismos.....	19
2.6. Doenças urinárias bacterianas.....	22
2.7. Infecções urinárias recorrentes	24
2.8. Infecções nosocomiais <i>versus</i> infecções da comunidade.....	25
2.9. Diagnóstico	27
2.9.1. Diagnóstico clínico.....	27
2.9.2. Diagnóstico laboratorial	28
2.10. Resistência aos Antimicrobianos	34
2.11. Mecanismos de resistência aos antimicrobianos.....	41
2.12. Susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos.....	48
2.13. Tratamento das ITU	51
3. OBJECTIVOS	56
4. MATERIAL E MÉTODOS.....	57

5. RESULTADOS	60
6. DISCUSSÃO	77
7. CONCLUSÃO	87
8. PERSPETIVAS FUTURAS	89
9. BIBLIOGRAFIA	90

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos	44
Figura 2: Esquema representativo dos locais de acção dos antimicrobianos	47
Figura 3: Evolução temporal da taxa de resistência à ceftazidima em <i>P. aeruginosa</i> ..	75
Figura 4: Evolução temporal da taxa de resistência ao cotrimoxazole em <i>P. aeruginosa</i>	75
Figura 5: Evolução temporal da taxa de resistência à ciprofloxacina em <i>P. aeruginosa</i>	76
Figura 6: Evolução temporal da taxa de resistência à teicoplanina em <i>Enterococcus</i> spp.....	76

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro I – Prevalência de bacteriúria assintomática em diferentes grupos etários, na comunidade e em lares de acolhimento	11
Quadro II – Incidência das ITU em relação ao sexo e idade	11
Quadro III – Mecanismos de defesa do aparelho urinário do hospedeiro	12
Quadro IV – Manifestações clínicas das ITU	16
Quadro V – Factores do hospedeiro que predispõem a ITU	18
Quadro VI – Principais factores de virulência de <i>E. coli</i>	20
Quadro VII – Ilhas de patogenecidade (PAI) em <i>E. coli</i> uropatógenos	21
Quadro VIII – Critérios de diagnóstico de ITU (IDSA/ESCMID)	33
Quadro IX – Princípios de controlo da resistência aos antimicrobianos	41
Quadro X – Regimes terapêuticos empíricos aconselhados no tratamento de cistites..	55

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I – Frequência dos agentes causadores das ITU em doentes internados e em regime ambulatorio.....	60
Tabela II – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos relacionado com os principais microrganismos identificados.....	63
Tabela III – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais agentes causais isolados provenientes de doentes internados e em regime de ambulatorio.	64
Tabela IV – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais agentes causais isolados por sexo	65
Tabela V – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) da <i>E. coli</i> , por faixa etária.	66
Tabela VI – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) da <i>K. pneumoniae</i> , por faixa etária	67
Tabela VII – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) do <i>P. mirabilis</i> , por faixa etária	67
Tabela VIII – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) da <i>P. aeruginosa</i> , por faixa etária.	68
Tabela IX – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) dos <i>Enterococcus</i> spp., por faixa etária.....	68
Tabela X – Evolução temporal da resistência de <i>P. aeruginosa</i> aos antimicrobianos. .	70
Tabela XI – Evolução temporal da resistência de <i>E. coli</i> aos antimicrobianos.....	71
Tabela XII – Evolução temporal da resistência de <i>P. mirabilis</i> aos antimicrobianos...	72
Tabela XIII – Evolução temporal da resistência de <i>K. pneumoniae</i> aos antimicrobianos.	73
Tabela XIV – Evolução temporal da resistência de <i>Enterococcus</i> spp. aos antimicrobianos	74

1. INTRODUÇÃO

As ITU (infecções do tracto urinário) são as infecções bacterianas, depois das infecções respiratórias, mais frequentes tanto no âmbito comunitário como no nosocomial (Lopez, 2005).

A prevalência e a etiologia das ITU dependem de factores subjacentes, quer sejam do tipo epidemiológico ou geográfico, como a idade, o sexo, a existência de patologias de base como diabetes, quer por manobras instrumentais, como a cateterização urinária (Oliveira, 2004; Poletto e Reis, 2005 e Ochoa *et al.*, 2005).

Para além da importância de conhecer os dados epidemiológicos associados com as ITU é também extremamente importante conhecer o padrão de susceptibilidade dos agentes responsáveis por este tipo de infecção. Nos últimos anos, tem-se detectado uma progressiva diminuição na susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos utilizados habitualmente no tratamento das ITU. Este é um problema crescente, que afecta todas as populações, sendo mais significativo em termos de cuidados primários de saúde, onde a maioria das ITU são tratadas empiricamente (Junquera *et al.*, 2005 e Kahlmeter, 2003).

O aparecimento e disseminação de resistências, entre outros factores, contribuem, para que o tratamento das ITU constitua, em alguns casos, um importante problema terapêutico (Junquera *et al.*, 2005). Assim, para se instaurar um tratamento empírico de forma correcta e racional, é muito importante conhecer, entre outros factores, quais são e como evoluem no tempo os padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos mais frequentemente utilizados para o tratamento das ITU, tanto comunitária como nosocomial, na região em estudo (Junquera *et al.*, 2005).

Este tipo de estudos poderão contribuir para uma melhor orientação do médico na prescrição do/s antimicrobiano/s mais adequado/s para o tratamento empírico deste tipo de infecção, contribuindo também para minimizar o aparecimento e disseminação de resistências bacterianas.

2. INTRODUÇÃO GERAL

2.1. Definição e classificação

O tracto urinário humano é normalmente estéril, excepto na uretra terminal e como tal a multiplicação de microrganismos e invasão dos tecidos pode condicionar o aparecimento de uma ITU (Oliveira, 2004).

Considera-se infecção das vias urinárias como a presença e multiplicação de microrganismos na urina, com possível invasão e reacção das estruturas tubulares ou parenquimatosas do aparelho urinário ou órgãos anexos (López *et al.*, 2005 e Ochoa *et al.*, 2005). Pode ocorrer em diversos locais do tracto urinário com diferentes intensidades que vão da presença de bactérias na urina, sem agressão tecidual, à invasão bacteriana dos tecidos com sinais de resposta imune e inflamatória do hospedeiro (Nicolle, 2001).

A classificação das ITU é de extrema importância tendo como principais objectivos clínicos (Naber *et al.*, 2006 e Perez, 2003):

- 1- Identificar os pacientes de risco;
- 2- Prevenir ou minimizar infecções através de redução de factores de risco;
- 3- Diagnosticar as infecções de maneira precisa e eficiente;
- 4- Realizar um tratamento precoce, eficiente, seguro e com custo aceitável, pois condiciona a antibioticoterapia, quer em relação à dose a utilizar, quer em relação à duração do tratamento.

As ITU podem então ser classificadas em função das condições funcionais, anatómicas e evolutivas. Podem ser sintomáticas ou assintomáticas.

Do ponto de vista anatómico a ITU pode ser classificada em dois grupos: as infecções do tracto urinário inferior, onde a presença de bactérias se limita à bexiga (cistite), e infecções do tracto urinário superior (pielonefrite), que se define como aquela que afecta a pélvis e o parênquima renal (Oliveira, 2004 e Ochoa *et al.*, 2005). Quanto às condições funcionais pode ser classificada em: infecção urinária não complicada, que ocorre em pacientes com o tracto urinário normal sob o ponto de vista funcional e anatómico e em infecção urinária complicada, associada a uma dificuldade de eliminação de bactérias do tracto urinário, devido a alterações estruturais e funcionais que causem obstrução do fluxo de urina ou a problemas que dificultem o sucesso do tratamento. As infecções urinárias em doentes com doenças metabólicas ou

imunológicas, assim como as infecções na mulher grávida e em indivíduos sujeitos a instrumentação, são sempre consideradas “complicadas” (Naber *et al.*, 2006 e Perez, 2003).

De acordo com a evolução, as infecções urinárias podem ser classificadas em (Perez, 2003):

- 1- Infecção urinária isolada: é o primeiro episódio de ITU ou o que ocorre num período superior a seis meses, após a última;
- 2- Infecção não-resolvida: é aquela que não se curou com a terapia. A causa mais comum é a resistência ao antimicrobiano;
- 3- Infecção recorrente: é a que se instala, em geral, poucas semanas após o tratamento com sucesso e com exame comprobatório negativo. A recorrência pode ser por reinfecção ou persistência.

Em 2006, a IDSA (Infections Diseases Society of America) / ESCMID (European Society of Clinical Microbiology and Infections Diseases), definiram uma classificação das ITU em cinco tipos distintos, que se baseia em factores clínicos e o seu impacto na morbilidade e tratamento (Naber *et al.*, 2006)

- 1- Cistite aguda, não complicada;
- 2- Pielonefrite, não complicada;
- 3- Cistite aguda, recorrente;
- 4- ITU complicada, com ou sem pielonefrite;
- 5- Bacteriúria assintomática.

2.2. Microflora comensal do tracto urinário

A urina, em indivíduos saudáveis, quando recolhida directamente da bexiga não possui contaminação microbiana, ao contrário da urina excretada sob micção, isto porque torna-se contaminada com alguns elementos da flora normal, aquando da sua passagem através da uretra (Jawetz e Levinson, 2001).

A uretra distal tem uma flora comensal muito variada, com diversas espécies de *Staphylococcus* coagulase negativos (excluindo *Staphylococcus saprophyticus*), *Streptococcus* não hemolíticos e β -hemolíticos, *Corynebacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Neisseria* spp. não patogénicas, cocos e bacilos Gram-positivos anaeróbicos, bacilos Gram-negativos anaeróbicos, *Mycoplasma* spp. e espécies comensais de *Mycobacterium*. Ocasionalmente, podem encontrar-se outros microorganismos como *Staphylococcus* coagulase-positivos, leveduras ou *Gardnerella vaginalis* (Anglada *et al.*, 1997).

De referir que a presença de bactérias na urina denomina-se bacteriúria, mas a presença destas nem sempre é indicativo de infecção urinária, pelas razões acima apresentadas.

2.3. Etiologia

A etiologia das ITU varia de acordo com a zona geográfica, sexo, idade, estado geral do doente, uso prévio de antimicrobianos e ocorrência da infecção no ambulatório ou no hospital (Ribeiro, 2005 e Alós, 2005).

Em mais de 95% dos casos, as ITU são monomicrobianas, mas se há alterações anatómicas das vias urinárias, não é raro isolar mais de um microorganismo (Mandell *et al.*, 2005 e Burruezo *et al.*, 2007). Em mulheres, *Escherichia coli* causa entre 80 a 85% dos episódios de cistite aguda não complicada. *S. saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, *Streptococcus agalactiae* e espécies de *Klebsiella* são responsáveis pela grande maioria dos episódios restantes. Os uropatógenos procedem, na grande maioria das vezes, da própria flora intestinal. Em mais de 80% dos casos de pielonefrite aguda o agente etiológico é a *E. coli* (Alós, 2005 e Mandell *et al.*, 2005).

Em ITU complicadas a *E. coli* continua a ser o agente mais isolado, mas neste tipo de infecção, são mais frequentes os *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *P. mirabilis* e *Streptococcus* spp., assim como *Pseudomonas aeruginosa* (Burruezo *et al.*, 2007).

Na população idosa, o maior uso de cateteres e de instrumentação, torna-a mais predisposta a infecções por bacilos Gram-negativos dos géneros *Proteus*, *Klebsiella*, *Serratia* e *Pseudomonas*. Os pacientes com diabetes *mellitus* tendem a ser infectados por *Klebsiella*, *Enterobacter* ou leveduras do género *Candida* (Alós, 2005).

Os microrganismos que causam ITU em doentes com sonda vesical provêm da flora fecal endógena do próprio doente, modificada pela pressão selectiva aos antimicrobianos. Com frequência, são infecções polimicrobianas, especialmente nos casos de cateterismo prolongado, onde diminui a proporção de isolados de *E. coli* e se torna mais frequente o isolamento de bacilos Gram-negativos como *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*, de Gram-positivos como *Enterococcus faecalis* e de leveduras do género *Candida* (Alós, 2005 e Lipsky, 1989).

2.4. Epidemiologia

A ITU é uma das infecções bacterianas mais comuns e todas as pessoas são susceptíveis de a contrair. As variáveis mais importantes a ter em conta na epidemiologia das ITU são: o sexo, a idade, a ausência ou presença de alterações do tracto genitourinário, a utilização de cateteres e o facto de a infecção ser sintomática ou assintomática (Patterson, 1997). Dentro destas variáveis, há que ter em conta subpopulações específicas que têm uma maior susceptibilidade de contrair uma ITU como as crianças, mulheres grávidas, idosos, pacientes com doenças imunológicas e pacientes hospitalizados com cateterização (Foxman, 2002).

Sexo e idade

A prevalência e incidência da ITU são mais elevadas no sexo feminino, estimando-se que metade das mulheres tenha uma ITU sintomática ao longo da vida e que 25% apresentará ITU recorrentes. Os picos de incidência devem-se, essencialmente, à actividade sexual, gestação e menopausa (Naber *et al.*, 2006 e Burruezo, 2007).

A maior incidência ocorre em mulheres jovens, sexualmente activas, entre os 20 e os 40 anos, e em mulheres após a menopausa (Nicolle, 2001).

No homem, a ITU aparece em idades mais avançadas e, geralmente, associada a alguma anomalia anatómica ou a uma diminuição da actividade bactericida prostática. Em homens jovens, associou-se a presença de ITU com a homossexualidade, a não

circuncisão, relações sexuais com mulheres colonizadas por uropatógenos ou a existência de doenças imunossupressoras, como a SIDA (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) (Burruezo, 2007 e Gupta e Hooton, 2001).

Após os 50 anos, a incidência é igualmente elevada em homens e mulheres, possivelmente devido a doenças acompanhadas de diminuição do fluxo urinário, ao aumento de instrumentação das vias urinárias e à obstrução originada pelas hipertrofias da próstata, (no caso dos homens) (Nicolle, 2001). Os homens idosos apresentam taxas de bacteriúria assintomática de 30% e as mulheres idosas de 50% (quadro I). Aproximadamente 11% a 25% dos doentes idosos sem cateterização desenvolvem bacteriúria assintomática, que se resolve espontaneamente (Foxman, 2002). No quadro II está representada a incidência das ITU por sexo e idade.

Quadro I – Prevalência de bacteriúria assintomática em diferentes grupos etários, na comunidade e em lares de acolhimento

Idade (anos)	Sexo Feminino (%)	Sexo Masculino (%)
<1	0.9	2.5
1-1.5	0.7-1.9	<0.1
15-60	2-11	<1
>60	10-20	5-10
Idosos em lares	25-50	15-40

Adaptado de Rodrigues, 2008

Quadro II – Incidência das ITU em relação ao sexo e idade

Grupo Etário	Incidencia (%)	Relação Aproximada sexo (M/F)
Neonatal	1.0	1.5:1.0
Idade pré-escolar	1.5-3.0	1:10
Idade escolar	1.2	1:30
Idade Reprodutiva	3-5	1:50
Idade Avançada	10-30	1:1.5

Adaptado de Gupta *et al.*, 2001

Mulheres grávidas

A ITU é a infecção bacteriana mais frequente na gravidez e a pielonefrite complicada, das infecções bacterianas mais comuns, é a mais grave. Aproximadamente 4% a 10% das mulheres grávidas vão desenvolver bacteriúria assintomática e 1% a 4% desenvolverão cistite aguda pela primeira vez (Foxman, 2002).

O risco da grávida contrair ITU aumenta com o tempo de gestação, sendo o risco de bacteriúria maior entre a 9ª e a 17ª semana (Real e Ventura, 2002).

A gravidez por si só não é responsável por um aumento da incidência de bacteriúria, excepto em situações em que há necessidade de recurso à cateterização vesical (Real e Ventura, 2002).

Doentes com cateterização vesical

A ITU associada a cateterização é a infecção nosocomial mais comum. Em pacientes com cateterização recente a ITU nosocomial é, em cerca de 90% dos casos, assintomática e o risco de ser contraída aumenta com o aumento do tempo de cateterização. A incidência total de bacteriúria ronda os 8% (Foxman, 2002).

2.5. Patogénese

2.5.1. Mecanismos de defesa do aparelho urinário

O aparelho urinário está implicado na excreção de substâncias tóxicas resultantes do metabolismo celular ou ingeridas, no controlo do volume e composição dos fluidos corporais, tais como, o plasma e no balanço electrolítico do organismo, mantendo assim a homeostasia dos líquidos corporais (Rodrigues, 2008). No quadro III encontram-se resumidos os mecanismos de defesa do aparelho urinário.

Quadro III – Mecanismos de defesa do aparelho urinário do hospedeiro

Urina	Factores Hemodinâmicos	Factores Vesicais	Factores Renais
Osmolaridade pH Ácido Orgânico Ureia	Fluxo Urinário: diluição Micção: esvaziamento completo-resíduo	Antiaderência Mucoproteína Tamm-Horsfall Propriedades antibacterianas das defensinas	Osmolaridade Complemento Fagocitose

Adaptado de Governado *et al.*, 2002

O mecanismo de defesa mais eficaz do tracto urinário consiste na diluição e arrastamento dos microrganismos através do fluxo de urina, durante a micção. Este processo, juntamente com a integridade dos mecanismos antirrefluxo, a presença de substâncias bacteriológicas na urina e os mecanismos de defesa da mucosa vesical constitui a defesa natural contra infecções (Gobernado *et al.*, 2002).

A elevada osmolaridade, o conteúdo elevado em ureia e ácidos orgânicos, o baixo pH da urina, a presença de proteínas com efeito antibacteriano (lizozima e imunoglobulina G) e os baixos níveis de glucose inibem o crescimento de muitas espécies bacterianas (Stamey *et al.*, 1978).

A mucoproteína de Tamm-Horsfall (glicoproteína normalmente segregada pelas células tubulares e que se aglutina formando os cilindros que se observam nas nefropatias) parece favorecer, também, a eliminação de bactérias aderentes ao tracto urinário. É a principal proteína urinária que se liga especificamente às fimbrias do tipo-1 da *E. coli* evitando a sua ligação aos receptores da mucosa (Pak *et al.*, 2001).

Está demonstrada a libertação de citocinas proinflamatórias em resposta a infecções por *E. coli* e uma correlação entre a libertação de citocinas (IL-8 e IL-6) pelas células epiteliais e do tracto urinário e o número de leucócitos na urina, o que sugere que a IL-6 actue na quimiotaxia dos polimorfonucleares neutrófilos durante a ITU. A IL-8 actua como um marcador precoce da resposta do hospedeiro à ITU (Olszyna, 2001).

Alguns factores biológicos podem alterar os sistemas de defesa do aparelho urinário:

- As alterações do equilíbrio ácido- base;
- Anomalias físicas: cistocelos, divertículos, refluxo vesico-uretral, etc;
- A formação de biofilmes.

As infecções associadas a biofilmes são, geralmente de natureza recorrente e as bactérias nestas estruturas encontram-se mais protegidas do sistema imune do hospedeiro e da acção dos antimicrobianos (Lewis, 2001).

2.5.2. Vias de Infecção

Existem quatro vias de acesso dos microrganismos ao aparelho urinário que, por ordem de frequência, são (Broseta e Cruz, 2003):

- 1- **Via canicular ascendente:** é o mecanismo mais comum. As bactérias provenientes da flora intestinal do paciente alcançam a região periuretral e onde, se falham os mecanismos defensivos, aderem e multiplicam-se; daí passam para a uretra e, por simples ascensão ou por factores favorecedores (coito), alcançam a bexiga. Uma vez na bexiga, as bactérias têm de superar os factores hidrodinâmicos, assim como os de defesa urinária e vesical;
- 2- **Via directa:** está relacionada com qualquer instrumentação genitourinária, como o cateterismo uretral, a punção renal ou a cirurgia endoscópica.
- 3- **Via hematogénica:** é sempre uma via secundária a um processo infeccioso que desencadeou uma bacteriemia, através da qual os patogénios alcançam o tracto urinário. É muito pouco comum.
- 4- **Via linfática:** o acesso renal dos microorganismos, por esta via, desde o cólon ou bexiga, não foi claramente demonstrado clínica ou experimentalmente.

2.5.3. Fisiopatologia das ITU

As infecções urinárias são o resultado da interacção entre a virulência das bactérias e factores biológicos do infectado. A interacção entre estes factores determina a susceptibilidade individual à ITU (Burruezo *et al.*, 2007 e Campos *et al.*, 2006).

A bactéria pode estabelecer infecção no tracto urinário progredindo da uretra até à bexiga e depois subindo pelo ureter até ao rim. Em circunstâncias normais, estas bactérias são eliminadas pelo fluxo e propriedades antibacterianas da urina e, em menor medida, pela presença de IgA (Imunoglobulina A) secretora e pela acção de polimorfonucleares presentes na superfície vesical. Se estas bactérias não forem eliminadas, pode ocorrer colonização, ou seja, adesão da bactéria às células do uroepitélio e a sua multiplicação. Esta aderência pode activar o sistema de apoptose celular, originando uma eventual esfoliação e eliminação das células infectadas do hospedeiro através da urina. No entanto, a bactéria pode libertar-se das células mortas, escapando a este processo de eliminação e assim infectar outras células vizinhas, ocorrendo lesão do epitélio vesical (processo infeccioso). Uma vez no epitélio, ficam protegidas do sistema imunitário do hospedeiro, em níveis subclínicos (Andreu, 2005 e Gupta, 2005).

A passagem do processo de colonização para o processo infeccioso depende do equilíbrio entre a virulência da bactéria, os mecanismos de defesa do hospedeiro e a presença ou não de alterações anatómicas ou funcionais no tracto urinário (Andreu, 2005).

As ITU ocorrem quando o uropatógeno, na sua interacção com as células do epitélio vesical, estimula a libertação de citocinas, resultando uma resposta inflamatória com sintomas (Kahlmeter, 2003).

2.5.4. Manifestações clínicas

As manifestações clínicas de ITU dependem da porção do aparelho urinário envolvida, dos agentes etiológicos, da gravidade da infecção e da capacidade do doente em desencadear uma resposta inflamatória contra a infecção (Griebing, 2007).

A maioria das infecções urinárias são sintomáticas, mas nem sempre os sintomas e sinais clássicos estão presentes. Em crianças mais jovens e idosos os sintomas urinários estão frequentemente ausentes, sendo as manifestações inespecíficas. O quadro IV apresenta as principais manifestações clínicas dos diferentes tipos de ITU.

Quadro IV – Manifestações clínicas das ITU

Situação clínica	Sintomas
Cistite aguda não complicada	Disúria, urgência e frequência miccional, dor suprapúbica, ausência de sintomatologia nas 4 semanas anteriores ao episódio.
Pielonefrite aguda não complicada	Febre, arrepios, dor lombar. Exclusão de outros diagnósticos. Ausência de alterações urológicas.
ITU complicada, com ou sem pielonefrite	Combinação dos sintomas das situações clínicas cistite aguda não complicada e pielonefrite aguda não complicada e em um ou mais factores associados a ITU complicada.
Bacteriúria assintomática	Sem sintomatologia.
Cistite aguda recorrente	Pelo menos três episódios de ITU não complicada confirmada por urocultura, nos últimos 12 meses (na mulher). Ausência de alterações urológicas.
ITU em criança Quanto mais jovem a criança for, mais inespecífica e variadas são as manifestações clínicas	Febre, dor abdominal, poliaquiúria, enurese, sintomas inespecíficos (anorexia, irritabilidade ou letargia, vômitos).
ITU em idosos	Dor abdominal, febre, alterações do comportamento (desorientação).

Adaptado de Naber *et al.*, 2006

Nem sempre os sintomas se correlacionam com o local da infecção ou com o grau de bacteriúria. No entanto, está demonstrada a forte relação que existe entre a sintomatologia aguda e a presença de bacteriúria. Se estes sintomas estiverem associados à presença de bacteriúria e leucocitúria, a possibilidade de desenvolver ITU é superior a 90% (Gupta e Stamm, 2005).

2.5.5. Factores de risco

A infecção urinária ocorre pelo resultado da interacção entre os factores de virulência do agente infectante e as características do hospedeiro (Burruezo *et al.*, 2007).

2.5.5.1.Factores de risco inerentes ao hospedeiro

Os factores de risco associados com o hospedeiro dependem fundamentalmente da idade, hábitos sexuais, factores genéticos, condições fisiológicas e anatómicas do tracto urinário e a existência de instrumentação urológica (Andreu, 2005 e Campos *et al.*, 2006).

A elevada prevalência da ITU na mulher é, especialmente, devida ao facto de possuir uma uretra mais curta, localizada na proximidade do ânus, no intróito vaginal, estando este normalmente colonizado com microrganismos da flora fecal. Em mulheres jovens, o principal factor de risco são as relações sexuais; de acordo com a frequência das relações, a probabilidade de contrair a ITU vai de 0 (sem relações sexuais em 7 dias) a 2,6 (3 coitos em 7 dias) e a 9 vezes (7 relações sexuais em 7 dias) (Andreu, 2005).

Após a menopausa, a actividade sexual é um factor de risco menor. As alterações biológicas inerentes a esta situação, como a perda de estrogénios com consequente diminuição da concentração de *Lactobacillus* da flora vaginal, tornam as mulheres idosas mais susceptíveis a ITU primárias e recorrentes (Rodrigues, 2008 e Andreu, 2005).

Gestação, hipertrofia da próstata, cálculos, neoplasias e constrições de qualquer natureza, são as principais causas de dificuldade de esvaziamento completo da bexiga, funcionando estes como importantes factores de predisposição para contrair ITU, isto porque o esvaziamento frequente e completo da bexiga promove a eliminação de bactérias (Cotran *et al.*, 2000).

A infecção superposta a uma obstrução do tracto urinário pode levar ao envolvimento dos rins, com rápida destruição do tecido renal. A perda do controlo neurológico da bexiga e dos esfíncteres (espinha bífida, paraplegia ou esclerose múltipla) e o residual abundante de urina na bexiga causam uma obstrução funcional do fluxo urinário, sendo estes pacientes particularmente susceptíveis a infecções recorrentes (Mims *et al.*, 1999).

O refluxo vesico-uretral (refluxo da urina da cavidade da bexiga para os ureteres, às vezes para o parênquima ou pelve renal) é comum em crianças com anomalias anatómicas do tracto urinário e pode predispor a infecções ascendentes e lesão renal. Estima-se que 30 a 50% das crianças com uma primeira ITU sejam portadoras de refluxo vesico-uretral (Campos, 2006 e Mims *et al.*, 1999).

O cateterismo é outros dos importantes factores que predispõe a ITU, nomeadamente em doentes hospitalizados. Durante a inserção do cateter, as bactérias

podem ser transportados directamente para a bexiga e, enquanto *in situ*, o cateter facilita o acesso da bactéria à bexiga, seja através do lúmen do cateter seja pela retenção das bactérias entre o lado externo do cateter e a parede da uretra. O cateter interfere com a função normal da bexiga e potencializa o efeito de pequenos números de bactérias (Mims *et al.*, 1999). De referir que, com muita frequência, a bacteriúria é polimicrobiana e na maioria dos casos assintomática (Anglada, 1997).

Têm aumentado as evidências que determinados factores genéticos podem influenciar a susceptibilidade de contrair uma ITU. Factores como a expressão de antigénios do grupo sanguíneo Lewis, do complexo de histocompatibilidade HLA-A3, do receptor da IL-8 (CXCR1), do TNF (factor de necrose tumoral) α , de receptores “toll-like” e alterações na excreção da proteína de Tamm-Horsfall, estão relacionados com uma maior predisposição a ITU, assim como a ITU de repetição (Gupta *et al.*, 2005 e Andreu, 2005). O quadro V resume os principais factores do hospedeiro que predis põem a ITU.

Quadro V – Factores do hospedeiro que predis põem a ITU

Mecanismo	Factores de risco
Ascensão facilitada do microrganismo	Anatomia feminina Instrumentação urológica (ex. cateter) * Refluxo vesico-uretral * Relações sexuais
Obstrução primária	Litíase *, neoplasias *, estenoses * Gravidez * Doenças da próstata * Disfunção neurológica da bexiga * Anomalias do tracto urinário * Redução/ausência da diurese (ex.hemodiálise) *
Falência dos mecanismos de defesa	Diabetes <i>mellitus</i> * Imunossupressão * Transplante renal * Terapêutica com imunossupressores * Utilização de diafragma ou espermicidas Baixos níveis de estrogénios
Outros factores	Abuso de analgésicos Suplementos de zinco em altas doses Factores genéticos (ex. grupo sanguíneo com fenótipo não secretor)

*Situações associadas a ITU complicadas. Adaptado de Nicolle, 2001.

2.5.5.2.Factores de risco inerentes aos microrganismos

Apesar da ITU poder ser causada por muitos microrganismos, a *E. coli* continua a ser o agente mais frequentemente identificado.

Filogenia de *E. coli*. O conceito de *E. coli* patógeno extraintestinal versus o conceito de *E. coli* uropatógeno

Identificaram-se 4 grupos filogenéticos em *E. coli*: A, B1, B2 e D. Esta diversidade dentro da espécie é o resultado de 2 processos evolutivos: mutação e transferência horizontal de genes (Johnson, 2003).

Por outro lado, baseando-se em critérios genéticos e clínicos, as estirpes de *E. coli* podem ser classificadas em 3 grupos: estirpes comensais, estirpes patogénicas intestinais e estirpes patogénicas extraintestinais (Andreu, 2005).

As estirpes comensais são a maioria das bactérias presentes na flora fecal de humanos saudáveis e outros mamíferos. Estas estirpes não produzem doença intestinal e só causam infecções extraintestinais quando estão presentes factores que favorecem esta situação como a presença de sondas urinárias ou as defesas do hospedeiro estão comprometidas. Pertencem, maioritariamente, aos grupos filogenéticos A e B1 e possuem poucos factores de virulência.

As estirpes de *E. coli* patogénicas intestinais encontram-se raramente na flora fecal de pessoas sãs; são responsáveis por gastroenterites quando são ingeridas em determinadas quantidades. No entanto, a maioria é incapaz de produzir infecção fora do tracto intestinal (Andreu, 2005).

O que diferencia as *E. coli* patogénicas extraintestinais (ExPEC), onde estão incluídas os uropatógenos, dos outros dois tipos, é que estas derivam, principalmente, do grupo filogenético B2 e possuem genes que codificam factores extraintestinais de virulência. As infecções que produzem podem afectar quase todos os órgãos e localizações anatómicas, excepto o tracto intestinal (Moreno *et al.*, 2005).

Factores de virulência

A virulência de um microrganismo condiciona em grande medida a sua capacidade para estabelecer uma infecção. Nem todas as estirpes de *E. coli* têm a capacidade de colonizar e invadir o tracto urinário, apresentando essa capacidade apenas as *E. coli* dos serotipos 01, 02, 04, 06, 07, 075 e 0150 (Angulo, 2005).

No quadro VI estão resumidos os principais factores de virulência da *E. coli*.

Quadro VI – Principais factores de virulência de *E. coli*

Adesinas	Fimbriais	Fímbrias P; alelos I, II e III; Fímbria tipo 1; Fímbria F1C; Fímbria S;
	Não Fimbriais (Adesinas)	Adesina do antigénio Dr; Adesina AFA I e AFA III; Adesina M;
Toxinas	Hemolisina Toxina citoletal distensiva	Factor citotóxico necrosante
Sistema de captação de ferro (sideróforos)	Aerobacteriana	
Invasinas	Invasinas do endotélio cerebral	
Mecanismos invasores das defesas do hospedeiro	Cápsula	K1,K2,K13,K5,O6,O4,O1,O2,O18,O83, O7
	Antigénios O Resistência ao soro: proteína TraT, plasmídeo Col V	

Adaptado de Andreu, 2005

A adesão da bactéria à célula do hospedeiro é um pré-requisito para a colonização e infecção, particularmente num sistema de fluxo urinário contínuo. A aderência é um fenómeno específico de reconhecimento entre o microrganismo e as células do hospedeiro infectado e ocorre através de umas moléculas denominadas adesinas, que medeiam a fixação do microrganismo a um receptor da célula do hospedeiro. Uma adesina pode unir-se a mais de um receptor e um só receptor pode ser reconhecido por diferentes adesinas. Estas podem ser de dois tipos: adesinas fimbriais e adesinas não-fimbriais (Angulo, 2005).

Os dois principais tipos de adesinas encontrados em estirpes isoladas de pacientes com ITU são as fímbrias do tipo 1 e do tipo P (Andreu, 2005).

As fímbrias tipo 1 são as mais universais, pois estão presentes na maioria das estirpes de *E. coli* e provavelmente estão envolvidas na colonização do tracto urinário inferior. Nas vias urinárias, estas liga-se à proteína Tamn-Horsfall (uromucoide rico em manose que é excretado pelas células epiteliais urinárias), funcionando esta ligação como um mecanismo de defesa inespecífico porque evita a união da *E. coli* aos seus 2 receptores

urinários principais, as uroplactinas Ia e Ib, favorecendo a eliminação da bactéria pela urina. No entanto, quando ocorre danos na proteína Tamn-Horsfall ficam aderidas ao epitélio um grande número de *E. coli*, sendo este acontecimento responsável pela passagem do processo de colonização para o processo infeccioso (Andreu, 2005).

Na extremidade distal, as fímbrias tipo 1 possuem a adesina FimH, que reconhece os resíduos de manose presentes nas uroplactinas (proteínas) da superfície das células epiteliais da bexiga. Esta união parece ser o sinal para activar a cascata defensiva do hospedeiro que inclui a apoptose e a esfoliação das células do epitélio vesical e a activação dos mediadores da resposta inflamatória (citoquinas próinflamatórias) (Andreu, 2005 e Angulo, 2005).

As fímbrias tipo P apresentam 3 variantes moleculares (I, II e III) e provavelmente têm funções patogénicas distintas. A fímbria P variante II tem um papel fundamental na produção de pielonefrite. Isto deve-se ao facto de que os seus receptores, constituídos por glucoesfingolípidos Gal (α 1-4), encontram-se na vagina, bexiga, uretères e túbulos renais, o que facilita a ascensão da *E. coli* com fímbrias P até à pelvis renal (Andreu, 2005).

Estudos recentes demonstraram que os genes responsáveis pelos factores de virulência se encontram frequentemente agrupados em ilhas de patogenicidade (PAIs). Em *E. coli* estão descritos e estudados 9 PAI (quadro VII). Cada PAI codifica diferentes factores de virulência, mas alguns podem ser codificados em mais de uma PAI. Uma mesma estirpe de *E. coli* pode conter diversas PAI (Andreu, 2005).

Quadro VII – Ilhas de patogenicidade (PAI) em *E. coli* uropatógenos

Estirpe <i>E.coli</i>	PAI	Determinantes de virulência que codifica	Tamanho (Kb)	tARN associado
536	PAI I	α -hemolisina, fímbria, adesina	76,8	<i>selC</i>
	PAI II	Adesina Hek, fímbria P-relacionada, α -hly	102,2	<i>leuX</i>
	PAI III	Fímbria S, sistema sideróforo <i>iro</i> , adesina	68,1	<i>thrW</i>
	PAI IV	Sap	30,2	<i>asnT</i>
	PAI V	Sistema sideróforo yersiniabactina Cápsula polissacárida	67	<i>pheV</i>
CFT 073	PAI I	α -hemolisina, fímbria-P, aerobactina	58	<i>pheV</i>
	PAI II	Fímbria P, genes reguladores de ferro	>72	<i>pheU</i>
J96	PAI I	α -hemolisina, fímbria P	>170	<i>pheV</i>
	PAI II	α -hemolisina, Prs, cnf1, hemoglutina resistente ao calor	>110	<i>pheU</i>

Adaptado de Andreu, 2005

Para o fenómeno de aderência e posterior infecção, para além do papel extremamente importante das adesinas, deve-se considerar o papel também importante de outros factores como os flagelos (permitem por exemplo a mobilidade ascendente de *Proteus* spp.), a urease (nos géneros *Proteus* e *Klebsiella*), o antigénio polissacárido capsular K que inibe a fagocitose (*E. coli*, *P. aeruginosa*), as hemolisinas que facilitam a invasão tecidual e lesionam o epitélio tubular renal (HlyA de *E. coli* e *P. aeruginosa*), os sideróforos, como a aerobactina, porque as bactérias necessitam de ferro para o seu crescimento, tendo as portadoras deste sistema, a vantagem de crescerem em condições de baixas concentrações de ferro, como, por exemplo, no soro e urina (*E. coli*, *P. aeruginosa*), a resistência à actividade bactericida do soro, o factor citotóxico necrosante (impede a divisão celular) e as endotoxinas, tão importantes na resposta inflamatória e na diminuição da mobilidade uretral (Angulo, 2005).

2.6. Doenças urinárias bacterianas

Cistite

Dentro das bacteriúrias sintomáticas não complicadas, a mais habitual é a cistite aguda. Tem origem na bexiga, sem alteração anatómica ou funcional que a propicie e produz uma reacção inflamatória generalizada da mucosa vesical, que é a responsável pelos sintomas. Os factores de risco associados incluem o sexo feminino, actividade sexual e gravidez (Schollossberg, 2000 e Cruz e Broseta, 2003).

Caracteriza-se, tal como a uretrite, pela dificuldade em urinar (disúria), também é frequente a dor abdominal ou na região supra púbica e a necessidade de urinar frequentemente. Associados a estes sintomas, pode surgir também febre, arrepios e mal-estar. Estes sintomas não se devem apenas à inflamação da bexiga, mas também à multiplicação de bactérias na urina e na uretra; verifica-se por vezes uma elevada sensibilidade e dor em torno da área da bexiga (Schollossberg, 2000).

A causa mais frequente desta patologia deve-se à limpeza inadequada da região anal, originando um grande número de bactérias na zona uretral (Collee *et al.*, 1993).

Uretrite

No homem, a uretrite adquire-se por transmissão sexual e manifesta-se por disúria. Na mulher é clinicamente indistinguível da cistite e não é necessário fazer um diagnóstico diferencial para se realizar o tratamento (Anglada, 1997).

Prostatite

A prostatite diz respeito a uma infecção na próstata, que tem manifestações de dor na região inferior das costas (Cotran *et al.*, 2000). É a infecção urinária mais habitual no homem entre a segunda e a quarta década de vida. Divide-se em quatro categorias: prostatite bacteriana crónica e aguda, prostatite abacteriana e prostatite inflamatória assintomática (Cruz e Broseta, 2003). Neste trabalho, apenas referimos a prostatite bacteriana crónica e aguda.

A prostatite bacteriana aguda pode surgir de infecções ascendentes ou no sangue. As bactérias responsáveis por esta infecção são, na maioria dos casos, a *E.coli*, podendo ser também bactérias Gram-positivas, *Enterococcus* e *Staphylococcus* (Anglada, 1997). A prostatite bacteriana crónica é de difícil diagnóstico. Esta pode apresentar-se como lombalgias e disúria (Cotran *et al.*, 2000).

Pielonefrite

A pielonefrite é a infecção urinária mais grave e caracteriza-se pela inflamação do parênquima do rim, cálices (estrutura de divisão da pélvis renal) e pélvis (extremidade superior do ureter que se encontra localizado no interior do rim). Esta infecção é normalmente provocada por bactérias como a *E. coli*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, sendo que estas duas últimas raramente se encontram (Bannister *et al.*, 2000). Pode ocorrer em duas formas: pielonefrite aguda e pielonefrite crónica.

A pielonefrite aguda é um quadro infeccioso que constitui a forma mais grave de infecção do tracto urinário. A sua incidência é maior em mulheres e pode ser o resultado de infecção quer por via hematogénia e induzida por disseminação septicémia, quer por via ascendente e associada a refluxo vesicouretral (Cotran *et al.*, 2000).

Os sintomas típicos de uma infecção do tracto urinário superior incluem quer febre e dores nos rins, quer sintomas do tracto urinário inferior (disúria frequente). Os pacientes podem também evidenciar sintomas tais como vómitos, diarreia, arrepios e aumento do

ritmo cardíaco (Schollossberg e Shulman, 2000). No entanto, é importante salientar que não se pode confiar nos sinais ou sintomas apresentados como base acurada para o diagnóstico ou localização da infecção do tracto urinário. Muitos pacientes com bacteriúria significativa não têm sintomas e muitos com sintomas e sinais clínicos de pielonefrite, nem sempre apresentam infecção do tracto superior (Collee *et al.*, 1993).

Abcessos renais

Anatomicamente classificam-se em corticais e corticomedulares. Os corticais devem-se a uma disseminação hematogénia e a maioria são produzidos por *S. aureus*. Os corticomedulares estão associados a anomalias do tracto urinário, como refluxo e obstrução e são causados por bacilos Gram-negativos (Anglada, 1997).

2.7. Infecções urinárias recorrentes

As IUR (Infecções Urinárias Recorrentes) são definidas como 3 episódios de infecção urinária nos últimos 12 meses ou 2 episódios nos últimos 6 meses e constituem um problema clínico comum, especialmente em mulheres jovens sexualmente activas, em grávidas, em mulheres pós menopausa e em pacientes com patologia urológica subjacente. Cerca de 25% das mulheres adultas com um primeiro episódio de infecção urinária irão sofrer recorrências (Franco, 2005 e Serrallach, 2005).

De acordo com a sua patogénese classificam-se em recidivas e reinfecções e esta classificação é fundamental para determinar a atitude diagnóstico-terapêutica relativamente às mesmas (Serrallach, 2005).

As recidivas podem ser devidas ao alojamento do microrganismo num local inacessível para o antimicrobiano (pacientes com patologia urológica subjacente – litíase renal ou prostatite crónica) ou serem causadas por uma antibioticoterapia inadequada ou demasiado curta.

As reinfecções representam 80% das IUR e ocorrem quando existem colonizações recorrentes por diversos microrganismos a diferentes momentos, sendo cada uma curada ou resolvida antes do aparecimento da próxima infecção. Também se considera reinfecção quando entre duas IUR se obtém uma urocultura estéril.

Fisiopatologia das IUR

A maioria das IUR em mulheres jovens não têm relação com uma patologia urológica subjacente mas são devidas a uma complexa interacção entre a bactéria infectante e as células epiteliais (Serrallach, 2005).

São dois os modelos que tentam explicar a patogénese das IUR. O modelo clássico baseia-se no facto de, em mulheres, estas infecções estarem geralmente associadas a alteração da flora vaginal com colonização da vagina e espaço periuretral e posterior ascensão da bactéria da uretra até à bexiga. Esta alteração da flora vaginal pode ser causada por relações sexuais frequentes, pelo uso de espermicidas (diminuem a concentração vaginal de *Lactobacillus*) e também pela administração recente de antibióticos (Serrallach, 2005 e Rodrigues, 2008).

Vários estudos demonstraram que a transmissão das bactérias, do intestino e da vagina para o tracto urinário pode não ser a única explicação para a recorrência. Pesquisas em ratos revelaram um novo modelo de infecção que possa explicar as IUR. Baseia-se no facto da *E. coli* uropatogénica ter a capacidade de invadir as células epiteliais da bexiga onde pode persistir e formar grandes comunidades bacterianas intracelulares, em reservatórios (vesículas endossomais) protegidos da resposta inflamatória do hospedeiro, onde permanece em latência, apesar da terapia antibiótica e das uroculturas negativas. Algum tempo depois, devido a vários factores, pode reemergir causando ITU. Este modelo está suportado no facto de 68% das IUR serem causadas por estirpes de *E. coli* idênticas à original, podendo ocorrer mais de um ano depois da infecção inicial e realizadas biópsias do epitélio vesical com exame cultural, de mulheres com sintomas de IUR (após terapia antibiótica), revelaram-se positivas (24%), apesar de as urinas se apresentarem estéreis, o que leva a pensar que na bexiga poderá, também, estar a origem de novas infecções (Rodrigues, 2008).

2.8. Infecções nosocomiais versus infecções da comunidade

A infecção nosocomial é definida como infecção clinicamente activa, que ocorre num doente hospitalizado. As infecções residuais que foram adquiridas durante internamentos anteriores, bem como as que tenham surgido posteriormente (após alta), são também classificadas como nosocomiais. Estas podem ser endógenas, quando são causadas

por microrganismos que fazem parte da flora comensal do indivíduo e exógenas, quando causadas por microrganismos provenientes do meio externo (Pelczar *et al.*, 1990).

A infecção hospitalar constitui um dos maiores problemas de saúde pública (Costa, 1999). O Hospital é um ambiente contaminado devido à presença de pacientes, das visitas ao paciente e dos funcionários. Os doentes que são internados nos hospitais são expostos a uma grande variedade e concentração de agentes microbianos e muitos deles sujeitos a uma série de técnicas invasivas como a colocação de tubos endotraqueiais, dispositivos intravenosos ou cateteres urinários, actos cirúrgicos, entre outros. Todos estes factores favorecem o aparecimento de surtos nosocomiais (Rodriguez, 2006 e Ferreira, 2007).

A ITU é a infecção mais frequente no meio hospitalar (geralmente associada à cateterização vesical) e a segunda na prática médica comunitária, depois da infecção respiratória (Farrel *et al.*, 2003; Costa, 1999; Junquera *et al.*, 2005). A ITU representa cerca de 40% do total das infecções nosocomiais (Junquera *et al.*, 2005). O principal agente etiológico das ITU é a *E. coli*, sendo responsável por cerca de 60% das ITU nosocomiais e entre 80-90% das ITU não complicadas comunitárias (Farrel *et al.*, 2003 e Junquera *et al.*, 2005). Outros uropatógenos habituais nas ITU nosocomiais são: *P. aeruginosa*, *Enterococcus spp.* e *Klebsiella spp* (Sangrador *et al.*, 2005).

Os hospitais albergam maioritariamente doentes imunocomprometidos cujo tratamento implica muitas vezes o uso de antibióticos em grandes quantidades e de largo espectro, resultando isto num aparecimento e selecção de uma série de microrganismos com elevado grau de resistência aos antibióticos, que com frequência causam sérios problemas terapêuticos (Rodriguez, 2006 e Ferreira, 2007).

Existem importantes diferenças no perfil etiológico e no padrão de susceptibilidade dos uropatógenos isolados de pacientes hospitalizados relativamente aos isolados de pacientes de origem comunitária (Sangrador *et al.*, 2005). Estas diferenças podem dever-se ao facto de os uropatógenos nosocomiais estarem, frequentemente, sujeitos a pressão selectiva pela presença de antibióticos. A influência destes parâmetros pode variar entre regiões e especialidades médicas (Wagenlehner *et al.*, 2005). Assim, o padrão de resistência encontra-se afectado, apresentando as bactérias de origem nosocomial menor susceptibilidade aos antibióticos em geral (Sangrador *et al.*, 2005 e Ferreira, 2007).

O limiar entre infecção comunitária e infecção nosocomial está cada vez mais atenuado isto porque, cada vez mais, existem indivíduos com estados de saúde precários e

vulneráveis à infecção que se encontram internados em instituições não hospitalares. Frequentemente, a infecção nosocomial só se manifesta após o regresso do doente à comunidade. Nestes casos, os microrganismos nosocomiais podem ocorrer nas infecções comunitárias (Ferreira, 2007).

2.9. Diagnóstico

O correcto diagnóstico e tratamento da ITU são essenciais para limitar a morbilidade e mortalidade desta patologia e para evitar o uso prolongado ou desnecessário de antibióticos, limitando os custos e efeitos adversos destes fármacos, prolongando a sua eficácia e impedindo a selecção de estirpes resistentes (Costa e Príncipe, 2005).

O diagnóstico definitivo da ITU estabelece-se com a demonstração, por urocultura, da existência de bacteriúria significativa. Este conceito foi definido por Kass nos anos cinquenta do século passado. Desde que Kass estabeleceu este critério, tem-se considerado que a presença na urina, colhida pela técnica do jacto médio, de 10^5 ou mais bactérias/mL é indicativo de bactérias que se multiplicam activamente no tracto urinário e, por conseguinte, representa uma bacteriúria significativa. Este critério foi aplicado durante muitos anos de forma absoluta, não se considerando que este foi estabelecido unicamente para diferenciar entre contaminação e infecção em mulheres com pielonefrite aguda e bacteriúria assintomática, sem que seja aplicável a outros grupos populacionais (Cueto, 2005).

Actualmente, o clássico número de 100.000 bactérias/mL não pode ser considerado globalmente válido, estando a ser valorizados valores muito inferiores (100-1000 bactérias/mL) como bacteriúria significativa, quando as amostras são recolhidas adequadamente e estão acompanhadas de sintomas urinários específicos e piúria (Cueto, 2005).

2.9.1. Diagnóstico clínico

O diagnóstico clínico da ITU é feito através do historial clínico, tendo em conta os sintomas presentes, o tipo de paciente bem como o local anatómico afectado (Lopes e Tavares, 2004).

2.9.2. Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial tem como finalidade a confirmação do diagnóstico clínico e baseia-se na quantificação de leucócitos e bactérias numa amostra de urina. Para um diagnóstico laboratorial correcto é necessário que todas as fases que o compõem sejam cumpridas e realizadas correctamente.

Colheita de amostras para diagnóstico microbiológico

As técnicas de recolha de amostras de urina, com excepção da punção suprapúbica, não permitem excluir totalmente a contaminação com bactérias da uretra distal, o que pode levar a interpretações erróneas dos resultados. Este problema na diferenciação entre contaminação e infecção requer o conhecimento dos métodos de diagnóstico do laboratório e a resposta do hospedeiro à infecção (Cueto, 2005).

A colheita pela técnica do jacto médio é a técnica mais frequentemente utilizada na recolha de amostras de urina para exame bacteriológico. Esta técnica exige uma recolha cuidadosa para evitar contaminação, especialmente em mulheres. Tradicionalmente, é recomendado que se lave a área genital antes da recolha. No entanto, actualmente existem dados que sugerem que o complicado procedimento de recolha por esta técnica em mulheres pode não ser absolutamente necessário desde que se garanta que a amostra de urina não entre em contacto com os genitais externos. A urina a recolher é então a urina da micção intermédia, rejeitando a primeira, mais contaminada, sendo recolhida em frascos estéreis (Cueto, 2005 e Fonseca *et al.*, 2004).

A concentração de bactérias é maior na primeira urina da manhã e mesmo não sendo imprescindível, é o melhor período para a recolha de amostras para urocultura (Cueto, 2005).

A amostra de urina para cultivo pode também ser obtida directamente da bexiga por sonda vesical, evitando a possível contaminação com a flora uretral. No entanto, esta técnica pode introduzir microrganismos na bexiga e produzir uma ITU iatrogénica, estando apenas indicada em pacientes em que não se consegue recolher pela técnica do jacto médio, como em imobilizados, obesos, com alterações neurológicas, crianças, etc (Fonseca *et al.*, 2004).

A punção suprapúbica é outra das técnicas de recolha e permite obter urina directamente da bexiga através da parede vesical. É a técnica preferida para a colheita de

urina em crianças e em doentes cuja interpretação dos resultados a partir da colheita do jacto médio de urina se torna difícil (Cueto, 2005)

Após a colheita, a urina deve ser transportada para o laboratório tão rápido quanto possível, devendo ser semeada até uma hora após a colheita (Collee *et al.*, 1993). Caso contrário, as amostras devem ser refrigeradas a 4°C, de forma a impedir a proliferação das bactérias, ou então, quando a refrigeração imediata não é possível, a urina deve ser colhida para recipientes com conservante como por exemplo ácido bórico e colocada à temperatura ambiente (Fonseca *et al.*, 2004). O uso destes conservantes pode inibir alguns uropatógenos, sendo portanto o seu emprego discutível. As amostras refrigeradas devem ser processadas até 24 horas após a colheita (Cueto, 2005).

Métodos de diagnóstico laboratorial

A urocultura realiza-se com o objectivo de quantificar o número de bactérias/mL, isolar e identificar o agente etiológico causador da infecção.

A técnica de cultura mais utilizada é a realização da sementeira com ansa calibrada, que permite depositar um volume determinado de urina sobre a superfície do meio de cultura. Para além deste método, desenvolveram-se métodos semiquantitativos, sendo o “Dip-Slide” o mais frequentemente empregue. Este consiste numa lâmina de plástico recoberta por um meio de cultura que se introduz directamente na urina. Uma vez submergida coloca-se outra vez no seu frasco e envia-se ao laboratório. A contagem de colónias faz-se por comparação com um padrão (Cueto, 2005).

Os meios de cultura recomendados para urocultura são dois: um selectivo e diferencial, como agar Mc-Conkey, que permite o crescimento de *Enterobacteriaceae* e bacilos Gram-negativos não fermentadores, e um meio de agar de sangue para Gram-positivos e leveduras. Muitos laboratórios preferem utilizar como único meio de cultura o agar CLED (cistina-lactose deficiente em electrólitos), que é um meio diferencial não selectivo, que permite o crescimento de bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e leveduras e inibe o fenómeno de *swarming* de *Proteus* spp (Cueto, 2005).

A identificação da estirpe infectante realiza-se, hoje em dia, na maioria dos laboratórios, por meios automáticos ou semiautomáticos, utilizando galerias que contêm substratos desidratados para a detecção de actividades enzimáticas ou de fermentação de açúcares dos microrganismos. As leituras destes testes são efectuadas por aparelhos

automáticos que fazem essas leituras por turbidimetria e colorimetria. Estes sistemas têm vantagens ao nível da rapidez, são pouco dispendiosos e de fácil manuseamento.

Exame Microscópico

Apesar do diagnóstico de ITU se confirmar, demonstrando por urocultura a existência de bacteriúria significativa, a existência de leucocitúria e hematúria são bons indicadores de ITU, pelo que é essencial realizar um exame microscópico quantitativo a todas as amostras recebidas para cultura, com a finalidade de determinar o número de leucócitos presentes. O exame microscópico permite também a observação de cilindros leucocitários que estando presentes sugerem afectação renal e de células escamosas vaginais que indicam contaminação e invalidam os resultados da urocultura.

Considera-se leucocitúria a presença de leucócitos na urina numa quantidade igual ou superior a 10^4 leucócitos/mL, ou então superior a 5 leucócitos/campo (Rodrigues, 2008).

Estudo de sensibilidade a antimicrobianos

O teste de sensibilidade *in vitro* a antimicrobianos, ou antibiograma é um exame que actua complementarmente à urocultura e fornece a informação de quais os antimicrobianos potencialmente úteis a serem prescritos. Essencialmente, o antibiograma define a actividade *in vitro* de um antibiótico contra um determinado microrganismo e reflecte a capacidade do antibiótico para inibir o crescimento de uma bactéria ou população bacteriana (Anglada, 1997). Este teste deve realizar-se para qualquer microrganismo que seja responsável por um processo infeccioso e que necessite de terapêutica antimicrobiana, sempre que a susceptibilidade não puder ser previsível pelo conhecimento da identidade do microrganismo (Lopes e Tavares, 2004).

Apesar de existir um grande número de antimicrobianos no arsenal terapêutico, deve ser seleccionado um número reduzido de fármacos para o seu estudo. A selecção deve ser adequada ao tipo de microrganismo e sua proveniência clínica e deve adaptar-se às necessidades de cada laboratório (Anglada, 1997).

Não existe um método *in vitro* universal que reproduza as condições em que se encontra um microrganismo infeccioso no hospedeiro e, portanto, as características ideais em que se devem realizar as provas de susceptibilidade. A realização do antibiograma nem

sempre é fácil e depende das condições necessárias para o crescimento do microrganismo que se vai estudar. As provas de susceptibilidade devem estar convenientemente normalizados e sujeitos a processos de controlo de qualidade que assegurem a sua reprodutibilidade. Entre os factores que podem interferir com os resultados destacam-se, a densidade do inóculo bacteriano, o meio de cultura escolhido e as condições de incubação (tempo, temperatura, atmosfera), que devem ser ajustadas de acordo com o microrganismo em estudo (Anglada, 1997).

Para a realização do antibiograma podem utilizar-se técnicas de diluição (o antimicrobiano é incorporado no meio de cultura), técnicas de difusão (o antimicrobiano aplica-se em discos ou tiras de papel de filtro) e métodos automáticos ou semiautomáticos (Anglada, 1997).

O antibiograma, na maioria dos laboratórios clínicos é realizado por sistemas automáticos ou semiautomáticos que utilizam painéis de antimicrobianos desidratados ou liofilizados e permitem a obtenção da CMI (concentração mínima inibitória) por métodos modificados de microdiluição (Cueto, 2005).

Novos fenótipos de resistência e patógenos com baixo nível de resistências podem não ser detectados correctamente por estes sistemas, pelo que se requer uma cuidada e adequada interpretação do antibiograma para identificar estes fenótipos (Cueto, 2005).

Interpretação do Antibiograma

A escolha de um determinado antimicrobiano não se pode basear só nos resultados das provas de susceptibilidade *in vitro*. Requer conhecimentos relacionados com vários aspectos: o mecanismo de acção do antimicrobiano e sua farmacocinética, os mecanismos de resistência do microrganismo e aspectos concretos da sua patogenicidade, o tipo e local da infecção. Tendo em conta estes aspectos, pode-se estabelecer diferentes critérios para uma correcta interpretação de um antibiograma, que são (Anglada, 1997):

- 1- Critérios microbiológicos: baseiam-se na distribuição do número de microrganismos de uma população bacteriana para cada valor de CMI. Microbiologicamente, considera-se um microrganismo sensível quando pertence à população sensível. Pelo contrário, um microrganismo é considerado resistente quando não pertence à população sensível.

- 2- Critérios farmacocinéticos: baseiam-se no conhecimento da concentração do fármaco no local da infecção.
- 3- Critérios clínicos: baseiam-se, fundamentalmente, no conhecimento da resposta terapêutica que se obtém ao aplicar-se um tratamento antimicrobiano.

Na rotina do tratamento das cistites não complicadas, a realização do antibiograma é de pequena utilidade, devido à predominância maciça e resolutive da terapia empírica. No entanto, nos casos em que há falha deste tipo de terapia, nas pielonefrites, nas IUR e nas infecções nosocomiais, a realização do antibiograma é de grande utilidade (Cueto, 2005 e Lopes e Tavares, 2004).

Critérios de diagnóstico de ITU

Para se considerar uma bacteriúria significativa, indicativa de ITU, devem considerar-se factores como a idade, sexo e tipo de paciente, a sintomatologia, a existência de leucocitúria, a técnica de recolha usada e o microrganismo implicado, não existindo um critério numérico rígido que se possa aplicar de igual forma a todas as amostras. Assim, cada amostra deve ser avaliada individualmente, tendo em conta os factores mencionados (Cueto, 2005).

Na literatura são encontradas grandes variações nos valores a considerar no diagnóstico de ITU. No sentido de uniformizar estes valores, a IDSA e a ESCMID, definiram um conjunto de critérios que estão apresentados no quadro VIII.

Quadro VIII – Critérios de diagnóstico de ITU (IDSA/ESCMID)

Situação Clínica	Sintomas	Dados Laboratoriais
Cistite aguda não complicada na mulher	Disúria, urgência e frequência miccional, dor suprapúbica, ausência de sintomatologia nas 4 semanas anteriores ao episódio.	≥ 10 GB/mm ³ $\geq 10^3$ UFC/ml
Pielonefrite aguda não complicada	Febre, arrepios, dor lombar Exclusão de outros diagnósticos. Ausência de alterações urológicas.	≥ 10 GB/mm ³ $\geq 10^4$ UFC/mL
ITU complicada, com ou sem pielonefrite	Combinação de sintomas das situações clínicas cistite aguda não complicada e pielonefrite aguda não complicada e um ou mais factores associados a ITU complicadas.	≥ 10 GB/mm ³ $\geq 10^5$ UFC/mL em mulheres $\geq 10^4$, em homens ou mulheres com cateterismo prolongado.
Bacteriúria assintomática	Sem sintomatologia	≥ 10 GB/mm ³ $\geq 10^3$ UFC/mL em duas culturas consecutivas, num período \geq a 24h
Cistite aguda recorrente	Pelo menos três episódios de ITU não complicada confirmada por urocultura, nos últimos 12 meses (na mulher). Ausência de alterações urológicas.	$<10^3$ UFC/mL

GB – leucócitos; UFC – unidades formadoras de colónias. Adaptado de Naber *et al.*, 2006

Para além do apresentado no quadro VIII é necessário referir os seguintes aspectos:

- Na urina recolhida directamente da bexiga por aspiração, qualquer contagem bacteriana considera-se significativa.

- Não está definida a quantificação bacteriana indicativa de bacteriúria significativa após tratamento antibiótico. No entanto, parece razoável considerar significativas quantificações iguais ou superiores às detectadas antes do tratamento, isto sempre que se trate do mesmo agente isolado (Cueto, 2005).

- As bacteriúrias polimicrobianas, com excepção em portadores de cateteres permanentes ou infecções complicadas que o justifiquem, são indicativas de contaminação da amostra, e antes de se considerar válida a cultura polimicrobiana, deve-se considerar as

características do paciente e comprovar-se essa situação com a avaliação de outra amostra (Cueto, 2005).

- Em cada laboratório, clínicos e pessoal técnico, devem definir os critérios de requisição e interpretação da urocultura, que permitam um processamento adequado das amostras e uma valorização dos resultados (Cueto, 2005).

2.10. Resistência aos Antimicrobianos

Conceito de sensibilidade e resistência

A sensibilidade de uma estirpe ou população bacteriana à acção de um antimicrobiano ocorre quando se inibe o seu crescimento (agentes bacteriostáticos) ou ocorre morte celular (agentes bactericidas). Pelo contrário, a resistência aos antimicrobianos implica a ausência do efeito inibitório ou letal (Anglada, 1997).

O fenómeno da resistência ocorre sempre que um microrganismo possua determinantes genéticos responsáveis pela produção de mecanismos de resistência e estes se expressem adequadamente.

Quando se define o conceito de resistência tem de se ter em conta a espécie microbiana, o antimicrobiano e os aspectos relacionados com a concentração do antimicrobiano. Um microrganismo é resistente quando não é inibido pelas concentrações de antimicrobiano que, normalmente, inibem a população bacteriana. Os microrganismos resistentes apresentam um fenótipo de resistência definido por uma concentração inibitória para esse antimicrobiano (Anglada, 1997). Assim, podemos distinguir os seguintes tipos de resistência (Anglada, 1997):

- **Resistência natural:** a bactéria é sempre resistente ao antimicrobiano porque esta não possui a estrutura sobre a qual este exerce a sua actividade;
- **Resistência intrínseca:** quando as bactérias possuem uma CMI para um determinado antimicrobiano, superior à que inibe, normalmente, outras bactérias de características semelhantes. Pode dever-se a características particulares do antimicrobiano ou da bactéria, que impedem o acesso normal do fármaco ao local específico de actuação. Também pode ocorrer por modificações naturais da estrutura alvo do antimicrobiano;

- **Resistência adquirida:** implica o desenvolvimento ou aquisição de um mecanismo de resistência. Este tipo de resistência pode adquirir-se por mutação de genes já existentes, aquisição de material genético exógeno (por transformação, transdução e conjugação) e por mutação do material genético adquirido;
- **Resistência cruzada:** quando a resistência afecta vários antimicrobianos de uma mesma família;
- **Multirresistência:** quando há resistência a dois ou mais antimicrobianos de diferentes famílias.
- **Resistência pleiotrópica:** quando ocorre resistência a mais de um grupo de antimicrobianos;
- **Resistência Indutível:** em certos casos, o determinante genético de resistência é controlado por um sistema de regulação que inibe a sua expressão na ausência do antimicrobiano. Quando o antimicrobiano está no meio, ocorre a activação do sistema de regulação e é induzida a síntese do mecanismo de resistência. Este processo denomina-se mecanismo de indução e, por extensão, a resistência que determina, resistência indutível;
- **Resistência Constitutiva:** denomina-se resistência constitutiva à resistência que não apresenta mecanismos de indução. Existem mutantes que expressam os determinantes de resistência sem necessidade de estarem em presença do antimicrobiano.
- **Resistência Fenotípica:** termo utilizado por alguns autores para expressar o aumento que ocorre na CMI quando se estuda a sensibilidade de um microrganismo sob condições não habituais que modificam a actividade do antimicrobiano.

Genética da resistência

A variabilidade genética é essencial para a evolução microbiana. Os agentes antimicrobianos exercem uma pressão selectiva sobre as populações bacterianas, favorecendo os microrganismos capazes de sobreviver.

Como referido, a resistência bacteriana a um antimicrobiano pode ser intrínseca ou adquirida. A resistência adquirida reflecte uma verdadeira modificação na composição genética de uma bactéria, que faz com que um antibiótico outrora eficaz deixe de ser activo (Kaye *et al.*, 2000). As resistências adquiridas devem-se a modificações genéticas por (Sousa, 2006; Anglada, 1997 e Sequeira, 2004):

- **Mutação** (pontual): são fenómenos espontâneos e portanto a presença do antimicrobiano não tem influência na sua aparição, podendo, no entanto, em algumas ocasiões, alterar a estrutura alvo do antimicrobiano, tornando-se assim, a bactéria resistente a este;
- **Rearranjos intra-moleculares no ADN (Ácido desoxirribonucleico):** reestruturação de segmentos de ADN de maior dimensão numa só vez (alterações macroevolutivas), por diferentes mecanismos: deleções, inversões, duplicações, inserções e transposições, sendo estas últimas causadas por elementos genéticos especializados denominados transposões;
- **Aquisição exógena de ADN:** é a forma mais comum de aparecimento de resistências e ocorre por mecanismos de transformação, transdução (mediada por bacteriófagos) e conjugação (mediada por plasmídeos). Estes mecanismos conferem resistência, que não só é transmissível às gerações seguintes, como também a outras bactérias da mesma espécie e de espécies diferentes.

Assim, as bactérias resistentes aos antimicrobianos podem emergir através de 3 vias principais no decurso da utilização de um antimicrobiano (Steinke e Davey, 2001):

1. **Seleccção de estirpes naturalmente resistentes** – Exemplos: ampicilina e *Klebsiella* spp., macrólidos e *Streptococcus* resistentes, cefalosporinas e *Enterococcus*;

2. **Seleção/mutação de variantes resistentes** – Exemplos: quinolonas e *Pseudomonas* spp., β -lactâmicos e produtores de β -lactamases, rifampicina e *S. aureus*;
3. **Aquisição de novos genes, via transposições** – Exemplos: bacilos Gram-negativos multirresistentes;
4. **Transferência genética horizontal** – Exemplos: resistência do *Pneumococcus* à penicilina.

Uso de Antimicrobianos e Desenvolvimento das Resistências

A descoberta dos antibióticos e a sua utilização em terapia anti-infecciosa constituiu um progresso inquestionável da medicina do século XX. No entanto, a eficácia dos agentes antibacterianos foi rapidamente superada pela capacidade que as bactérias têm de contornarem e se oporem à sua acção. Desde a sua descoberta, os antibióticos transformaram completamente a luta da humanidade contra as doenças infecciosas (WHO, 2000). A utilização dos antibióticos, em conjunto com melhorias na sanidade, nutrição e habitação, em paralelo com o desenvolvimento dos programas de vacinação, levou, por um lado à redução da mortalidade por doenças infecciosas, mas por outro, os antimicrobianos não reduziram a prevalência dessas doenças, e o seu uso, por vezes, indiscriminado, promove a evolução das bactérias no sentido de aumentarem a sua resistência, podendo levar à falência da terapêutica (WHO, 2000 e Salyers, 1994). Devido a este fenómeno, a humanidade enfrenta uma séria ameaça à saúde pública, uma vez que as doenças anteriormente curadas com facilidade, estão rapidamente a tornar-se difíceis de tratar devido ao problema dramático da resistência aos antibióticos.

A resistência aos antibióticos é um problema profundo e complexo, para o qual contribuem o uso abusivo dos antibióticos nos países desenvolvidos e o paradoxal sub-uso de antimicrobianos de qualidade nas nações em vias de desenvolvimento (WHO, 2000). A resistência microbiana é um fenómeno biológico natural, mas torna-se um importante problema de saúde pública devido à má e negligente utilização dos antimicrobianos, nomeadamente, na clínica (WHO, 2000). Verifica-se na prática clínica que quando os doentes não respondem a um antimicrobiano particular, a resposta de muitos médicos simplesmente é substituir o fármaco e analisar o seu êxito ou a sua ineficácia. No entanto,

o emprego de alternativas terapêuticas sem serem baseadas nos exames bacteriológicos primários e correspondentes antibiogramas, promove ou potencializa a resistência aos antimicrobianos (Kuhner e Marques, 2003). Nos Estados Unidos, calcula-se que 50% do uso dado aos antimicrobianos é inadequado, correspondendo a tratamentos desnecessários de bronquites, faringites e infecções do tracto respiratório superior de etiologia viral. Calcula-se também, que entre 10% e 50% das prescrições de antimicrobianos no ambulatório sejam desnecessárias (Wannmacher, 2004).

O uso inadequado dos antibióticos é o principal factor responsável pela disseminação de bactérias resistentes e outros agentes infecciosos. Os antimicrobianos são classificados como “drogas sociais” porque se há abuso ou subemprego de um anti-hipertensivo, por exemplo, somente o doente é prejudicado. Para os antimicrobianos, o abuso, o uso inadequado ou subterapêutico e o surgimento de bactérias resistentes afectam não só o doente tratado como qualquer indivíduo em contacto com o mesmo (Kuhner e Marques, 2003).

A aquisição e a transferência de genes de resistência aos antibióticos associados à selecção exercida pelo uso intensivo destas substâncias explicam a situação alarmante em medicina humana à escala mundial. Alguns exemplos: *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) ou apresentando susceptibilidade diminuída à vancomicina (VISA), *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), estirpes multirresistentes de *Pneumococcus*, bactérias Gram-negativas produtoras de β -lactamases de espectro alargado, *Meningococcus* com susceptibilidade diminuída à penicilina.

O aumento das resistências aos antimicrobianos tem sido documentado em todo o mundo. Por exemplo, do projecto de vigilância Alexander, foram documentadas resistências de estirpes de *Pneumococcus* à penicilina entre 10% a 40%, na Europa Ocidental, de 5% a 70% na Europa de leste, 20% na África do Sul, 5% a 25% na América do Sul e 5% a 60% na Ásia. *S. aureus* resistentes à meticilina foram encontrados em 34% das estirpes isoladas em alguns países da Europa Ocidental. O aparecimento e disseminação de resistências aos beta-lactâmicos por parte de bacilos Gram-negativos bem como a resistência às quinolonas por parte destes e do género *Staphylococcus* também têm sido relatados um pouco por todo o mundo (Hellinger, 2000).

Internacionalmente, os dados da resistência aos antimicrobianos de vários países são recolhidos e analisados pela Organização Mundial de Saúde, que tem funções de

vigilância e controlo, com monitorização das resistências e implementação de eficazes medidas de controlo a nível global (Sequeira, 2004). Em Portugal, o organismo responsável pela monitorização das resistências é o Instituto Nacional de Saúde Pública Dr. Ricardo Jorge.

Factores associados à emergência de estirpes resistentes

O aparecimento de resistência aos antimicrobianos é uma consequência directa do seu uso e, por outro lado, o crescimento dessa resistência é devido à pressão selectiva exercida por estes fármacos. Na clínica, o uso indiscriminado dos antimicrobianos no tratamento das doenças infecciosas, quer na comunidade quer no meio hospitalar, permite a eliminação de estirpes sensíveis e a recolonização por estirpes resistentes. A pressão selectiva também se pode observar, não pela eliminação da bactéria sensível, mas pela selecção de bactérias possuidoras de genes inductíveis, o antimicrobiano induz a expressão de um gene de resistência, do mesmo modo que pode induzir uma mutação do gene de resistência (Hellinger, 2000).

A resistência aos antimicrobianos, que inicialmente estava circunscrita aos hospitais, tem vindo a assumir uma cada vez maior prevalência na prática comunitária, tornando as decisões terapêuticas mais complexas (Hooton e Levy, 2001). Como resultado, os médicos têm sido confrontados com novos desafios de diagnóstico e de escolhas terapêuticas, que têm como consequências o aumento de custos do tratamento e maiores riscos de morbilidade e mortalidade (Hooton e Levy, 2001).

O aparecimento, evolução e disseminação de resistências pode ser devido a factores como (WHO, 2000; Sequeira, 2004 e Kuhner e Marques, 2003): mau diagnóstico da doença infecciosa; “paradigma da pobreza” – menor acessibilidade aos fármacos e sub-dosificação, podendo neste caso ocorrer selecção de estirpes com resistência aumentada a dado antimicrobiano (ex: *S. aureus* resistentes à meticilina, resistentes à vancomicina); fármacos falsificados (em países em vias de desenvolvimento); utilização de antibióticos de largo espectro em detrimento de antibióticos de espectro mais reduzido que tratam doenças específicas; pressões dos doentes (muitas vezes sentem-se no direito de receber um “remédio” que produza cura imediata, sendo também, por vezes, influenciados pela publicidade); falta de programas educativos e de informação adequada; utilização inadequada dos antibióticos em ambiente hospitalar; uso empírico dos antimicrobianos;

utilização de antimicrobianos em alimentos; uso de produtos antimicrobianos (desinfectantes e anti-sépticos) incorporados aos produtos domésticos; factores económicos; não cumprimento da terapêutica do paciente ou automedicação; uso inapropriado na veterinária e “globalização” – as viagens internacionais e as trocas comerciais são óptimos meios de transmissão de um microrganismo resistente de um país ou continente para outro (Sequeira, 2004).

Consequências da resistência microbiana

Como principais consequências da resistência microbiana, podemos destacar (WHO, 2000): mortalidade – infecções resistentes tornam-se fatais, portanto há um aumento da mortalidade; morbilidade – doenças prolongadas, com necessidade frequente de hospitalização e uma maior probabilidade de disseminação de microrganismos resistentes; custos – maiores custos financeiros com o tratamento, uma vez que se utilizam fármacos novos e mais caros, prolongamento do internamento hospitalar e soluções limitadas – menor número de fármacos novos em concepção e desenvolvimento.

Controlo da resistência aos antimicrobianos

A resistência aos antimicrobianos conduz a um perigo acrescido, sofrimento prolongado do indivíduo e aumento dos custos dos cuidados de saúde e, portanto, constitui um encargo para a sociedade. Assim, devido a todas as implicações negativas que advêm das resistências aos antimicrobianos, quer em termos individuais, quer em termos colectivos, as estratégias de controlo das resistências são de primordial importância ao nível da prestação de cuidados de saúde.

Deste modo, o controlo da resistência aos antimicrobianos passa necessariamente por 3 estratégias fundamentais, que se aplicam tanto a nível comunitário como hospitalar: utilização optimizada e eficaz dos antimicrobianos, programas eficazes de controlo da infecção, de forma a minimizar a disseminação das resistências e a vigilância epidemiológica (Sequeira, 2004 e Kuhner e Marques, 2003). No quadro IX estão algumas orientações para a prevenção da resistência aos antimicrobianos.

Quadro IX – Princípios de controlo da resistência aos antimicrobianos

Princípios de Controlo de Resistência aos Antimicrobianos
<ul style="list-style-type: none">-Optimização da utilização dos antimicrobianos com o objectivo terapêutico, profilático ou empírico;-Restrição de certos agentes antimicrobianos;- Combinação de terapêuticas antimicrobianas;-Implementação de linhas de orientação para utilização de antibióticos na prática clínica. <p>Programa de Vigilância de resistência aos antimicrobianos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Detecção rápida e notificação de novos padrões de resistência;- Detecção rápida de microrganismos resistentes. <p>Programas efectivos de controlo da infecção em hospitais:</p> <ul style="list-style-type: none">- Identificação de isolamentos rápidos de doentes colonizados com microrganismos/estirpes resistentes.- Educação de profissionais de saúde, nomeadamente dos responsáveis pela prescrição.- Abordagem multidisciplinar no controlo da resistência.-Verificação/revisão de procedimentos hospitalares por agências de supervisão e independentes da saúde.

Adaptado de Sequeira, 2004

Por utilização óptima dos antimicrobianos entende-se não serem usados quando não são necessários, serem direccionados para o mais estreito espectro, serem disponibilizados em concentração correcta, no momento oportuno, usando a via mais segura e ao doente certo, e serem a alternativa mais barata (DeLisle e Perl, 2001). O controlo da utilização dos antimicrobianos passa fundamentalmente pela regulamentação nacional e internacional, regulação do uso dos antimicrobianos a nível hospitalar, pelas estratégias de prescrição de antimicrobianos, educação pós-graduada neste âmbito, medidas restritivas de utilização de antimicrobianos e pelas revisões de utilização (Sequeira, 2004).

O desafio do controlo da resistência aos antimicrobianos passa pelo controlo desta a nível geográfico (nível local/regional e a nível global) e ao nível da proveniência dessa resistência (a nível hospitalar e a nível comunitário).

2.11. Mecanismos de resistência aos antimicrobianos

Para compreender como os antimicrobianos actuam e, concomitantemente, como a certa altura se tornam ineficazes, bem como para compreender os mecanismos de resistência é necessário rever os alvos de actuação dos principais grupos de antimicrobianos. Os antimicrobianos mais representativos apresentam 5 mecanismos de acção principais (Sequeira, 2004 e Sousa, 2006):

1. **Inibição da síntese da parede celular** (antibióticos antiparietais) – os diversos antibióticos que possuem este mecanismo de acção inibem a síntese da parede celular (bactericida), actuando nas diferentes fases da biossíntese do peptidoglicano (fase citoplasmática, fase membranar e fase parietal). Os antibióticos com este mecanismo de acção são: Glicopeptídeos (vancomicina e teicoplanina) – inibidores da biossíntese do peptidoglicano na fase membranar, ligando-se ao aminoácido terminal D-alanina quando as sub-unidades do peptidoglicano estão localizadas no exterior da membrana citoplasmática e ainda ligadas ao lípido de transporte (actuação sobre um substrato); betalactâmicos (penicilinas, cefalosporinas, carbapenemos e monobactâmicos) – actuam na fase final da biossíntese do peptidoglicano, inibindo, irreversivelmente, a transpeptidação entre cadeias paralelas desta estrutura. As enzimas inactivadas são transpeptidases denominadas Proteínas Ligadoras das Penicilinas (PBPs). Fosfomicina – tem a sua acção nas fases iniciais da biossíntese do peptidoglicano, inibindo a síntese do ácido NAMurâmico; Bacitracina – a sua acção ocorre ao nível da fase membranar da biossíntese do peptidoglicano, inibindo a molécula lipídica que transporta as sub-unidades do peptidoglicano do citoplasma para a parede celular;
2. **Inibição da síntese proteica** (bactericida ou bacteriostático): Os antibióticos com este mecanismo de acção actuam ao nível dos ribossomas bacterianos que são do tipo 70S, apresentando desta forma uma toxicidade selectiva, já que os ribossomas eucariotas são do tipo 80S. No entanto é importante referir que as mitocôndrias das células eucariotas possuem ribossomas 70S, podendo por isso serem susceptíveis aos efeitos destes tipos de antibióticos. Os antibióticos com este mecanismo de acção são: Aminoglicosídeos (estreptomicina, gentamicina, tobramicina, netilmicina, ampicacina) – efeito bactericida que resulta da ligação irreversível à sub-unidade 30S do ribossoma, bloqueando o início da síntese proteica (inibindo a ligação do RNAm (Ácido Ribonucleico mensageiro)); Macrólidos e lincosamidas (eritromicina, claritromicina, azitromicina, roxitromicina, clindamicina) – efeito bacteriostático que resulta da ligação reversível à sub-unidade 50S do ribossoma, impedindo o alongamento da cadeia proteica por interferência com as reacções de transpeptidação e translocação; Cloranfenicol – efeito bacteriostático por ligação

reversível à sub-unidade 50S do ribossoma, impedindo a acção da transpeptidase; Tetraciclínas – efeito bacteriostático, idêntico ao do cloranfenicol, mas por ligação à sub-unidade 30S do ribossoma; Ácido fusídico – efeito bacteriostático por ligação reversível à sub-unidade 50S do ribossoma, bloqueando a translocação do ribossoma ao longo do RNAm; Oxazolidonas (linezolid) – bloqueia a síntese proteica, actuando sobre a peptidiltransferase; Espectinomicina, Glicilciclínas, Cetólidos, Estreptograminas, Mupirocina, Evernimicina.

3. **Inibição da síntese dos ácidos nucleicos:** Os antibióticos com este mecanismo de acção actuam inibindo as enzimas que intervêm directa (enzimas que intervêm na própria síntese) ou indirectamente (enzimas que são necessárias para a síntese de moléculas precursoras) na síntese dos ácidos nucleicos. Os antibióticos com este mecanismo de acção são: Quinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, norfloxacina, levofloxacina) – inibem as topoisomerasas II (girase do ADN) e IV. Rifampicina – inibe a acção da enzima RNA polimerase, impedindo a transcrição do ADN em RNA (Ácido Ribonucleico); Nitrofurantoína – o seu principal mecanismo de acção permanece controverso. Produtos do seu metabolismo têm toxicidade directa sobre o ADN; Metronidazol – em anaerobiose, produtos resultantes do seu metabolismo são tóxicos directos do ADN.
4. **Alteração da membrana celular** (antibióticos membrano-activos) - o antibiótico provoca alterações na permeabilidade da membrana celular por interacção com os fosfolípidos. Estes antibióticos são pouco selectivos devido à membrana celular procariota e eucariota serem bastante semelhantes. Os antibióticos com este mecanismo de acção são: Polimixinas (Colistina), Gramicidina, Tirotricina, Daptomicina.
5. **Inibição do metabolismo celular** (antibióticos anti-metabolitos ou análogos metabólicos) – impedem, principalmente, a biossíntese dos cofactores folato que são essenciais à produção de bases púricas e aminoácidos, sendo estes por sua vez, necessários para síntese dos ácidos nucleicos e proteínas. Antibióticos com este mecanismo de acção são: Sulfonamidas e PAS (p-amino-salicilato) – actuam sobre

a sintetase do ácido dihidropteroico; Trimetoprim – actua sobre a dihidrofolato-reductase.

Para que um antimicrobiano possa exercer a sua acção, este tem de aceder ao seu local específico de actuação, interagir com estruturas essenciais para o desenvolvimento da bactéria e inibir eficazmente a sua função. Em geral, a resistência bacteriana pode produzir-se de 5 formas (figura 1): a) impedindo o acesso do antimicrobiano ao local específico de actuação; b) eliminando ou expulsando o antimicrobiano para evitar a sua ligação à estrutura alvo; c) inactivando ou modificando a estrutura química do antimicrobiano; d) Aumentando a produção ou modificando da molécula alvo; e) criando vias metabólicas alternativas que substituam a inibida pelo antimicrobiano. É habitual a coexistência de mais de um destes mecanismos numa mesma bactéria, estando desta forma aumentado o nível de resistência (Anglada, 1997).

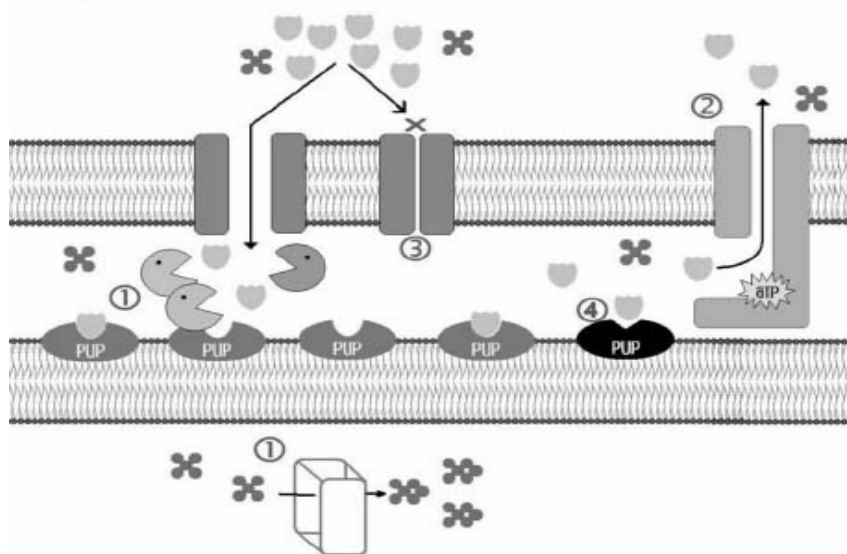


Figura 1: Principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos (Adaptada de Tafur *et al.*, 2008)

1 – Enzimas modificadoras: as bactérias possuem enzimas com capacidade de alterar a estrutura do antibiótico. 2 – Bombas de efluxo: actuam captando o antibiótico do espaço periplásmico e expulsando-o para o exterior da bactéria. 3 – Fecho das purinas: alterações conformacionais nas purinas levam a membrana externa a impedir a entrada dos antibióticos para o espaço periplásmico. 4 – Alteração da molécula alvo: alterações nas moléculas a que o antibiótico se liga para interagir com a bactéria, impedindo a acção deste por não se conseguir estabelecer essa ligação.

A disseminação destes mecanismos entre as bactérias foi extraordinariamente rápida e, na actualidade, nenhum antimicrobiano escapa a acção de algum destes mecanismos. O conhecimento dos mecanismos de resistência facilita a sua detecção fenotípica e a melhor utilização dos antimicrobianos (Anglada, 1997).

a) Alteração da permeabilidade da membrana externa

A diferente arquitectura da parede de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas explica as diferenças de actividade que se observa com alguns antimicrobianos contra estes microrganismos. A entrada dos antimicrobianos na célula bacteriana pode fazer-se por difusão passiva, por transporte através de moléculas transportadoras, por transporte activo e através de canais específicos nas bactérias Gram-negativas. Alteração nestes tipos de transporte pode impedir a acção do antimicrobiano (Anglada, 1997; Fuchs *et al.*, 1993).

A modificação da proteína transportadora (permease) afecta a entrada do antimicrobiano na bactéria. Por exemplo, a fosfomicina penetra na bactéria aproveitando o sistema de transporte da glucose-6-fosfato. Quando este é modificado, a acção da fosfomicina é afectada (Anglada, 1997).

O transporte activo está regulado por um gradiente electroquímico de protões que é gerado por um sistema de transformação de radicais, com participação de moléculas fosforiladas. Um dos mecanismos pelo qual os aminoglicosídeos perdem actividade é por mutações que alteram o lipopolissacárido de liso a rugoso, afectando-se assim a estrutura da membrana citoplasmática; há uma redução do potencial de energia e, desta forma, não é possível o transporte efectivo do antimicrobiano (Anglada, 1997; Fuchs *et al.*, 1993).

Nas bactérias Gram-negativas, a entrada de alguns antimicrobianos é facilitada pela presença de canais específicos denominados porinas. Esta via é utilizada, entre outros, pelos antibióticos beta-lactâmicos. Quando se perde uma porina por mutações, aumentam as CMI para o antibiótico (Fuchs *et al.*, 1993).

Apesar da maioria das alterações na permeabilidade serem devidas a mutações em genes cromossómicos, foi demonstrado que os determinantes de resistência ao cloranfenicol e tetraciclina podem estar codificados em elementos genéticos móveis (Anglada, 1997).

b) Bombas de efluxo

As bombas de efluxo englobam uma série de transportadores, que se encontram na membrana externa da célula e que permitem expulsar para o exterior da bactéria, grande quantidade de moléculas, entre elas, metabolitos, detergentes, solventes orgânicos e antibióticos. Para isso, utilizam a hidrólise de ATP ou um mecanismo de contra-transporte iónico como substracto energético. A principal função deste mecanismo é manter, no interior da célula, concentrações baixas de substâncias tóxicas. Alguns destes sistemas produzem resistências contra diferentes antimicrobianos (por exemplo beta-lactâmicos, quinolonas, tetraciclina) e mesmo contra compostos utilizados como antisépticos e desinfetantes. Os seus determinantes genéticos podem localizar-se tanto em plasmídeos como no cromossoma bacteriano (Díaz, 2003; Anglada, 1997).

Usualmente, as bombas de efluxo causam pequenos aumentos nas CMI. No entanto, a coexistência de alterações das porinas com um sistema eficaz de expulsão eleva, consideravelmente, os níveis de resistência aos antimicrobianos, já que é menor a quantidade de antibiótico a expulsar (Tafur *et al.*, 2008; Anglada, 1997).

c) Modificação enzimática do antimicrobiano

Ao contrário das bombas de efluxo, os mecanismos de resistência mediados por enzimas são muito específicos. É necessário um reconhecimento do substracto por parte da enzima, que conduz a uma acção hidrolítica ou modificação da estrutura química do antibiótico. De acordo com isso, as enzimas que participam neste mecanismo podem ser: a) hidrolases; b) fosfotransferases; c) adeniltransferases e d) acetilases (Anglada, 1997).

As hidrolases actuam na superfície da bactéria, seja no periplasma (bactérias Gram-negativas) ou no exterior (bactérias Gram-positivas) como ocorre com as beta-lactamases, enzimas estas que hidrolizam a ligação amida do anel beta-lactâmico ou com as estereases, que abrem o anel lactónico da eritromicina. As restantes enzimas exercem o seu efeito no citoplasma (Anglada, 1997).

Os determinantes genéticos são de natureza cromossómica e plasmídica e, com relativa frequência, associam-se a transposições (Anglada, 1997; Tafur *et al.*, 2008).

d) Alteração dos locais alvo

A maioria dos antimicrobianos exerce a sua acção em diferentes componentes bacterianos, envolvidos nos processos essenciais para a sobrevivência da bactéria (figura 2). Segundo a natureza da proteína modificada pode-se dividir este mecanismo em 3 grupos: a) resistência por modificação de proteínas ribossómicas; b) alteração dos percursos da parede celular; e c) modificação de enzimas essenciais (Anglada, 1997).

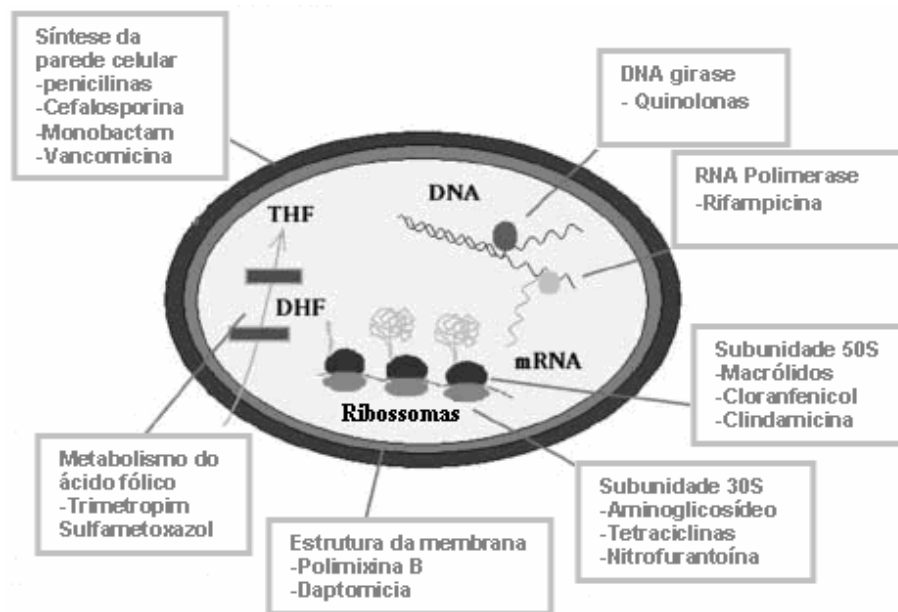


Figura 2: Esquema representativo dos locais de acção dos antimicrobianos (Adaptada de Tafur *et al.*, 2008)

A modificação dos ribossomas confere resistência aos aminoglicosídeos, às tetraciclina, ao cloranfenicol, aos macrólidos e às lincosamidas. Com esta modificação, as bactérias impedem, de forma específica para cada antimicrobiano, a sua actividade como inibidores da síntese de proteínas (Anglada, 1997).

A inibição de enzimas que participam em diferentes processos do metabolismo bacteriano é um mecanismo de acção habitual para vários antimicrobianos. Alterações estruturais secundárias a mutações, de enzimas como as PBP (Penicillin-Binding-Protein), podem diminuir a afinidade dos betalactâmicos por essas enzimas, permitindo que a

bactéria continue a sintetizar parede celular e assim sobreviva. Este mecanismo é mais importante nas bactérias Gram-positivas que nas Gram-negativas (Anglada, 1997; Tafur *et al.*, 2008).

e) Criação de vias metabólicas alternativas

Este mecanismo de resistência produz-se em mutantes auxótrofos que dependem do aporte de substratos para a síntese de produtos que normalmente são obtidos de vias metabólicas em que participam as enzimas que inibem os antimicrobianos. Por isso, o microrganismo é capaz de crescer apesar da inibição enzimática exercida pelo antimicrobiano. Um exemplo clássico é a resistência ao trimetropim em bactérias dependentes da timina. Os microrganismos são capazes de sintetizar timidilato por aporte externo de timina, através de uma via biossintética onde actua uma timidina fosforilase e uma timidina cinase, que produz timidina, em vez de recorrer à via habitual, que se encontra bloqueada pela acção do trimetropim (Anglada, 1997).

2.12. Susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos

Nos últimos anos, tem-se verificado um aumento da resistência dos uropatógenos a numerosos antimicrobianos. Betalactâmicos e quinolonas são os grupos de antimicrobianos de maior preocupação. Para esses fármacos, o aumento da resistência tem sido maior nos pacientes hospitalizados que nos de ambulatório (Bail *et al.*, 2006).

Por outro lado, o padrão de susceptibilidade dos uropatógenos aos antimicrobianos mais frequentemente utilizados está em constante mudança e isto deve ser levado em consideração na escolha da antibioticoterapia mais adequada. Não se devem utilizar dados provenientes de outros países ou até de outras regiões para a tomada de decisões terapêuticas, porque os padrões de susceptibilidade variam com a área geográfica (Alós, 2005 e Bail *et al.*, 2006).

As diferenças entre países dependem não só de variações no tipo e na quantidade de antibióticos consumidos para fins médicos como também nas diferenças nos antibióticos administrados para fins veterinários. Assim, o conhecimento, através de estudos periódicos, dos padrões de susceptibilidade dos uropatógenos mais frequentes num determinado local é essencial para a selecção de uma terapia correcta e racional.

Na última década tem-se assistido a um importante aumento na resistência da *E. coli* à ampicilina, às cefalosporinas de primeira geração e ao cotrimoxazole (Sangrador *et al.*, 2005). Pelo estudo europeu ECO-SENS, em geral, as taxas de resistência dos países europeus em estudo rondam os 30% (valores de taxas de resistência referentes ao ano 2000). Concretamente em Portugal, essa taxa situa-se nos 45% (Kahlmeter, 2003).

Em Portugal e Espanha, as taxas de resistências da *E. coli* ao cotrimoxazole e às quinolonas são mais elevadas que a média europeia (Kahlmeter, 2003). Estes resultados, levaram o autor do estudo, em 2002, a referir que era tempo de se reconsiderar o uso destes antibióticos no tratamento empírico nestes países (Kahlmeter, 2003). Nos países do norte da Europa as taxas de resistência a estes antibióticos são muito mais baixas, tal como nos Estados Unidos da América, onde a taxa de resistência da *E. coli* ao cotrimoxazole ronda os 16-18%, levando a que este antibiótico continue a ser recomendado pela IDSA como antibiótico de primeira linha no tratamento empírico das ITU (Andreu *et al.*, 2005).

Tem havido um crescimento significativo das resistências às fluorquinolonas em alguns países da Europa, nomeadamente nos países do sul (Portugal, Espanha, Itália e algumas regiões de França), na Ásia e América do Sul, mantendo-se uma elevada susceptibilidade nos Estados Unidos (Sangrador *et al.*, 2005).

No estudo ECO-SENS de 2003, Portugal apresentava, juntamente com a Espanha, as taxas de resistência mais elevadas às quinolonas estudadas (5,8% para a ciprofloxacina e 11,6% para o ácido nalidíxico). Este fenómeno pode estar relacionado com o elevado consumo de quinolonas, principalmente no ambulatório, no nosso país, já que Portugal tem o maior consumo destes antibióticos em toda a União Europeia (Carss *et al.*, 2000).

Dos antibióticos em análise no estudo ECO-SENS, para todos os países em estudo (todos os países da União Europeia mais o Canadá, Noruega e Suíça), os que apresentaram elevada actividade frente à *E. coli* foram a amoxicilina-ácido clavulânico, a fosfomicina e a nitrofurantoína.

A nitrofurantoína é considerada como um antibiótico de primeira linha no tratamento empírico das infecções do tracto urinário inferior, especialmente nos Estados Unidos. Apesar de apresentar elevado nível de actividade (taxas de susceptibilidade superiores a 90% em todos os países em estudo), a sua prescrição está sempre condicionada devido à sua toxicidade e dificuldade no cumprimento da terapêutica (4 vezes ao dia, durante 7 dias) (Andreu *et al.*, 2005).

A fosfomicina apresenta actividade de antibiótico de uso de primeira linha no tratamento de infecções do tracto urinário inferior, apresentando uma susceptibilidade que ronda os 99% em todos os países em estudo no programa ECO-SENS (Kahlmeter, 2003). Assim, a fosfomicina está especialmente indicada no tratamento de cistites não complicadas em mulheres jovens, visto que é nestas que a *E. coli* é mais prevalente como agente etiológico (Alós, 2005 e Andreu *et al.*, 2005).

Esta elevada susceptibilidade da *E. coli* à fosfomicina pode ser explicada por diversos factores. Em primeira análise, a fosfomicina é um antibiótico de uso terapêutico específico, estando limitado ao tratamento de infecções não complicadas do tracto urinário inferior e a sua administração em dose única favorece o cumprimento da terapia por parte do paciente, evitando-se assim abandonos, que são causas habituais de recidivas e de selecção de resistências. Também contribui para esta elevada susceptibilidade da *E. coli* à fosfomicina o facto de este antibiótico não ser utilizado em alimentação animal ou em veterinária, a ausência de *E. coli* resistentes na flora fecal, assim como as altas concentrações urinárias que alcança e a sua capacidade para inibir, a concentrações subinibitórias, a adesão da *E. coli* ao epitélio vesical (Andreu *et al.*, 2005).

P. mirabilis apresenta um padrão de susceptibilidades, para a maioria dos antibióticos, similar ao da *E. coli*. No entanto, este apresenta em alguns estudos uma maior resistência à fosfomicina e ao trimetopim e uma menor resistência à ampicilina (Sangrador *et al.*, 2005 e Kahlmeter, 2003).

A *K. pneumoniae* é significativamente mais resistente à ampicilina, nitrofurantoína e fosfomicina que a *E. coli*. Mantém elevada susceptibilidade a outros antibióticos que habitualmente, apresenta boa actividade como as quinolonas, amoxicilina-ácido clavulânico e gentamicina (Sangrador *et al.*, 2005 e Kahlmeter, 2003).

O aparecimento de espécies do género *Klebsiella*, produtoras de betalactamases de espectro expandido, pode explicar que alguns estudos, fundamentalmente realizados em ambiente hospitalar, mostrem uma diminuição importante na susceptibilidade às cefalosporinas (Sangrador *et al.*: 2005).

A *P. aeruginosa* apresenta resistência natural a muitos dos antibióticos de uso clínico, incluindo a maioria das penicilinas, as cefalosporinas de primeira e segunda geração, as tetraciclinas, o cotrimoxazole, a rifampicina, os aminoglicosídeos, os macrólidos, as fluorquinolonas, entre outros (Delgado *et al.*, 2007).

Relativamente ao padrão de susceptibilidades da *P. aeruginosa*, tem sido referido um crescente aumento de resistências desta aos carbapenemos (imipenemo e meropenemo) (Gales *et al.*, 2002). No entanto, estudos recentes em Espanha (Sangrador *et al.*, 2005 e Delgado *et al.*, 2007) mostram uma boa susceptibilidade a estes antibióticos, dentro dos padrões habituais.

Por fim, referir que no estudo europeu ECO-SENS, numa análise global, as resistências aos antibióticos mais frequentemente utilizados no tratamento das ITU não complicadas, são baixas nos países nórdicos e Áustria e elevadas em Portugal e Espanha (Kahlmeter, 2003).

2.13. Tratamento das ITU

O tratamento das ITU constitui a segunda situação clínica mais comum onde se recorre às terapias empíricas e o início dessa terapia é muito variado de local para local (Rodrigues, 2008).

Da necessidade de uniformizar procedimentos surgem diversas “guidelines”, criadas por vários grupos de trabalho multidisciplinares. Estas são desenvolvidas com base em revisões sistemáticas das evidências e de estudos das boas práticas clínicas, bem como pela revisão de estudos dos padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos. As guidelines são constituídas por conjuntos de recomendações e protocolos clínicos que têm como finalidade principal a minimização dos erros, a diminuição de resistências aos antimicrobianos e dos custos, quer com o diagnóstico, quer com o tratamento das ITU. Contudo, o aumento que se tem verificado na resistência dos uropatógenos aos antimicrobianos e a sua variação com a área geográfica, conduzem com frequência à diminuição da probabilidade de êxito dos tratamentos empíricos (Rodrigues, 2008). A IDSA recomenda mesmo que os clínicos obtenham informação sobre as taxas de resistência locais e que se realizem estudos periódicos de vigilância para monitorizar alterações que ocorram na susceptibilidade aos antimicrobianos dos uropatógenos (Alós, 2005).

O tratamento de doentes com ITU sintomáticas tem como objectivo o alívio dos sintomas, a erradicação total do microrganismo e a prevenção de recorrências (Rodrigues, 2008).

A escolha do antibiótico deve ser guiada pelo conhecimento dos padrões de susceptibilidade dos uropatógenos aos antibióticos nesse local e este deve ser bem tolerado, bem absorvido, atingir elevadas concentrações urinárias, ter uma semi-vida prolongada, ter um espectro de actividade limitado aos uropatógenos conhecidos ou sob suspeita, ter uma taxa de resistência inferior a 20% e ser economicamente acessível. A dose e duração do tratamento devem ser ajustadas, de acordo com a história natural da infecção e as características do hospedeiro (Rodrigues, 2008; Andreu *et al.*, 2005 e Horcajada *et al.*, 2005).

Antibióticos utilizados no tratamento da ITU

Os antibióticos mais frequentemente utilizados nas ITU não complicadas, adquiridas na comunidade, são: cotrimoxazole, nitrofurantoína, beta-lactâmicos com inibidores das beta-lactamases, cefalosporinas, fosfomicina e fluorquinolonas (Horcajada *et al.*, 2005 e Hooton e Stamm, 1997). De referir que a escolha de um antibiótico depende, para além das taxas de resistência, das características do doente e das propriedades farmacológicas. Seguidamente faz-se uma análise individual das características terapêuticas de cada um dos antibióticos.

Cotrimoxazole

É o fármaco de primeira linha na terapia empírica das ITU adquiridas na comunidade, de acordo com as recomendações da EAU (Associação Europeia de Urologia) e da IDSA. Nos últimos anos tem-se verificado um aumento da taxa de resistência, nomeadamente pela *E. coli*, a este antibiótico. A IDSA desaconselha o seu uso em locais que apresentem taxas de resistência superior a 20% (Horcajada *et al.*, 2005).

Fluoroquinolonas

São fármacos activos contra a maioria dos uropatógenos, com excepção dos *Enterococcus*. Têm uma excelente biodisponibilidade que permite que sejam usadas por via oral, já que alcançam rapidamente concentrações muito superiores à CMI dos patógenos sensíveis, especialmente na urina. Actualmente, há um aumento importante na resistência a estes antibióticos, com implicações na prática clínica (Horcajada *et al.*, 2005).

As taxas de resistência às quinolonas de primeira geração (ácido pipemídico e ácido nalidíxico), actualmente, são demasiado elevadas (>30%) para estes poderem ser utilizados no tratamento empírico das ITU (Alós, 2005 e Horcajada *et al.*, 2005).

Demonstrou-se que o aumento da resistência às fluoroquinolonas está relacionado com o aumento da utilização destas, razão pela qual vários autores desaconselham a sua utilização, em primeira linha, no tratamento empírico de ITU (Gupta *et al.*, 2005).

Cefalosporinas

As cefalosporinas de primeira geração apresentam taxas de resistências elevadas pelo que o seu uso não deve ser considerado no tratamento empírico (Horcajada *et al.*, 2005).

As cefalosporinas orais de segunda e terceira geração são activas contra a maioria dos Gram-negativos implicados nas ITU, com excepção de *Pseudomonas* spp. e Gram-negativos produtores de beta-lactamases de espectro expandido (BLEE). A *E. coli* mantém taxas de resistência baixas contra estes antibióticos, pelo que podem ser uma alternativa válida para o tratamento empírico (Horcajada *et al.*, 2005).

Associações de beta-lactâmicos com inibidores de beta-lactamases

As taxas de resistência da *E. coli* à amoxicilina e ampicilina são superiores a 40%.

A sua associação com inibidores de beta-lactamases (ácido clavulânico, sulbactam) reduz e muito as suas resistências (rondam os 10%), pelo que se consideram uma opção válida para o tratamento empírico das ITU (Horcajada *et al.*, 2005).

A escolha da associação amoxicilina-ácido clavulânico deve ter em consideração o facto de esta causar maior alteração da flora fecal e vaginal que outros antibióticos, o que facilita a colonização por leveduras do género *Candida* (Horcajada *et al.*, 2005).

Nitrofurantoína

Este fármaco é um dos mais antigos antibióticos a ser utilizado no tratamento das ITU. É farmacologicamente apropriado ao tratamento e profilaxia das cistites, uma vez que é de excreção renal. A taxa de resistência ronda os 10%, mas a acção bacteriostática e os efeitos secundários constituem uma limitação à sua utilização (Rodrigues, 2008).

Fosfomicina

A fosfomicina é um antibiótico bactericida de largo espectro e de boa tolerância, atinge elevadas concentrações urinárias e tem menores custos. É geralmente utilizado numa dose única, sendo bastante activo no tratamento das ITU não complicadas. A taxa de resistência da *E. coli* é, em geral, muito baixa, sem reacções cruzadas com outros antibióticos utilizados no tratamento das ITU (Rodrigues, 2008). De referir que este fármaco pode ser utilizado no tratamento de ITU na grávida (Horcajada *et al.*, 2005).

Regimes terapêuticos aconselhados

Para o tratamento das ITU agudas não complicadas, a EUA e a IDSA aconselham, como terapêutica de primeira linha, um regime de 3 dias com o cotrimoxazole. Em regiões onde a resistência a este antibiótico é superior a 20% são aconselhadas outras alternativas: um regime de 7 dias com nitrofurantoína, uma dose única de fosfomicina ou um regime de 3 dias com uma fluorquinolona (Rodrigues, 2008).

No quadro X estão resumidos regimes terapêuticos aconselhados no tratamento de cistites.

Quadro X – Regimes terapêuticos empíricos aconselhados no tratamento de cistites

Características dos doentes	Duração do tratamento	Antibióticos
Mulheres jovens e saudáveis não grávidas	Três dias	<ul style="list-style-type: none">• TMP/SMX 160 a 180 (12 em 12h)• TMP 100mg (12 em 12h)Fluorquinolonas:1 dose /diaCiprofloxacina 100 a 250mgGatifloxacina 500mgLevofloxacina 250mg
	Cinco a sete dias	<ul style="list-style-type: none">• Nitrofurantoína 100mg (12 em 12h)• Amoxicilina 250 mg (8 em 8h)• Amoxicilina 500mg (12 em 12h)• Cefalexina 250 mg, ou outras cefalosporinas (8 em 8h)
Homens Idade > 65 anos	Sete dias	<ul style="list-style-type: none">• TMP/SMX 160 a 180 (12 em 12h)Fluorquinolonas:1 dose /diaCiprofloxacina 100 a 250 mgGatifloxacina 500mgLevofloxacina 250mg• Cefalexina 250 mg(6 em 6h), ou outras cefalosporinas (8 em 8h)
Mulheres grávidas	Sete dias	<ul style="list-style-type: none">• Amoxicilina 250mg (8 em 8h)• Amoxicilina 500mg (12 em 12h)• Nitrofurantoína 100mg (12 em 12h)• Cefalexina 250mg (6 em 6h) ou outras cefalosporinas• TMP/SMX 160 a 180mg (12 em 12h)

Adaptado de Gupta *et al.*, 2001

De referir, por último, que a antibioticoterapia de ITU complicadas deve ser sempre ajustada ao antibiograma (Horcajada *et al.*, 2005).

3. OBJECTIVOS

A maioria dos tratamentos das ITU realizam-se de forma empírica. Assim, para se poder instaurar um tratamento empírico correcto e adequado é essencial o conhecimento periódico do padrão regional de susceptibilidade aos antimicrobianos dos microrganismos mais frequentemente isolados em ITU. A actualização deste conhecimento contribuirá não só para uma maior eficácia terapêutica, como para uma maior utilização racional dos antimicrobianos. Assim, este estudo teve como objectivos:

1- Conhecer, de forma abrangente, os agentes etiológicos mais comuns na ITU, quer em doentes internados quer em doentes em regime de ambulatório, na região de Bragança;

2- Conhecer o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos em doentes internados e em regime de ambulatório e comparar esse mesmo padrão, para o mesmo agente etiológico isolado, entre os dois tipos de doentes em estudo;

3- Estudar a evolução da susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais uropatógenos ao longo do tempo;

4 – Comparar o padrão de susceptibilidades aos antimicrobianos entre sexos;

5 - Conhecer o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos por faixas etárias;

6 - Comparar os resultados obtidos neste estudo com estudos idênticos realizados em Portugal e em outros países.

4. MATERIAL E MÉTODOS

Caracterização da Unidade Hospitalar e do serviço

O Centro Hospitalar do Nordeste E.P.E. é uma Entidade Pública Empresarial, dotada de autonomia administrativa, financeira e patrimonial, que sucedeu às entidades colectivas Hospital Distrital de Bragança, SA, Hospital Distrital de Mirandela, SPA e Hospital Distrital de Macedo de Cavaleiros, SPA, assumindo todos os seus direitos e obrigações.

Com sede social na cidade de Bragança, tem como área de influência os doze concelhos do distrito, tendo como objecto a prestação de cuidados de saúde a 145.486 cidadãos.

O Hospital Distrital de Bragança (HDB), que integra actualmente o Centro Hospitalar do Nordeste E.P.E, foi inaugurado 1973, um hospital moderno para a época, de tipo monobloco, localizado na zona de expansão da cidade, para oeste, implantado num terreno com uma área de 35 mil metros quadrados. Este Hospital dispõe de uma lotação oficial de 260 camas, com um internamento médio anual de 9000 doentes. O número médio anual de consultas e de 43000, com uma media de 136 episódios de urgência por dia.

O serviço de Patologia Clínica do HDB é composto por cinco secções, nomeadamente: Hematologia, Bioquímica, Microbiologia, Imunologia e um sector administrativo. O funcionamento destes sectores é assegurado por um quadro constituído por médicos, técnicos de diagnóstico e terapêutica, pessoal administrativo e ainda auxiliares de acção médica. As várias secções funcionam das 8h às 15h, sendo o serviço de urgência assegurado todos os dias, 24h/dia.

Período e desenho

Este estudo retrospectivo, inclui todos os exames bacteriológicos de urina que deram entrada no Serviço de Patologia Clínica do Centro Hospitalar do Nordeste, Unidade Hospitalar de Bragança, oriundos dos serviços de Internamento, Urgência e Consulta Externa, durante o período compreendido entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2008. Em todos os casos registou-se: idade, sexo, proveniência, resultado do exame cultural, identificação da estirpe bacteriana e o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos.

Procedimentos laboratoriais

As amostras de urina foram semeadas, simultaneamente, em meio de cultura agar CLED (Cisteína-Lactose-Deficiente em Electrólitos; BioMerieux, Marcy, L'Etoile, França) com ansa calibrada de 10 µL e na lâmina de cultura URICULT® Plus (Orion Diagnóstica – Izasa, Espanha) - lâmina especial em plástico com duas faces cobertas por uma camada de meio de cultura, face 1 (meio CLED) e face 2 (meio MacConkey e de *Enterococcus*). Neste caso, a urina foi semeada segundo as instruções do fabricante. Ambos foram incubados numa estufa em atmosfera de aerobiose a 37°C durante 24 horas. Após este período, avaliou-se o crescimento bacteriano nos meios, estendendo-se para 48 horas de incubação em casos de dúvidas quanto ao crescimento bacteriano.

Interpretação dos resultados culturais

Considerou-se uma bacteriúria significativa, nas sementeiras em meio CLED, quando o valor de unidades formadoras de colónias (UFC) era $\geq 10^5$ /mL. Foi considerada contaminação bacteriana quando as UFC eram $\leq 10^4$ /mL ou quando se observava o crescimento de dois ou mais tipos de colónias. A interpretação dos resultados de cultivo na lâmina URICULT® Plus foi efectuada de acordo com as instruções do fabricante.

Identificação dos isolados bacterianos

Das culturas bacterianas puras foram preparadas, em soro fisiológico estéril 0,85%, suspensões bacterianas com turvação de 0,5 na escala de McFarland. Esta suspensão foi inoculada em galerias comerciais de identificação API® (BioMerieux, Marcy, L'Etoile, França). A leitura e interpretação foram efectuadas automaticamente no sistema mini API® (BioMerieux, Marcy, L'Etoile, França).

Provas de susceptibilidade aos antimicrobianos

Os isolados foram colocados em suspensão em soro fisiológico estéril 0,85% com turvação de 0,5 na escala de McFarland e depois transferidos para meio de cultura e inoculados em galerias comerciais ID® (BioMerieux, Marcy, L'Etoile, França). Após incubação, a leitura do crescimento fez-se com o sistema mini API® (BioMerieux, Marcy, L'Etoile, França).

De acordo com os resultados obtidos, os isolados foram classificados como: sensível, intermédio ou resistente, relativamente a cada antimicrobiano testado. Neste

estudo, os resultados expressos como susceptibilidade intermédia foram considerados como resistentes.

O estudo da susceptibilidade aos antimicrobianos foi realizado de acordo com os antimicrobianos que normalmente são mais activos para cada grupo ou espécie em estudo e de acordo com as propriedades farmacológicas dos mesmos. Assim, para as enterobactérias isoladas, testou-se a susceptibilidade aos antimicrobianos: beta-lactâmicos (amoxicilina, amoxicilina-ácido clavulânico, cefuroxima, cefalotina, ceftazidima e imipenemo), quinolonas (ácido nalidíxico, ciprofloxacina e norfloxacina), aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), cotrimoxazole e nitrofurantoína. Para a *Pseudomonas aeruginosa* estudou-se a susceptibilidade aos antimicrobianos: beta-lactâmicos (ampicilina-sulbactam, ticarcilina-ácido clavulânico, piperacilina-tazobactam, ticarcilina, ceftazidima e imipenemo), quinolonas (ciprofloxacina), aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina), cotrimoxazole e colistina. Para o género *Enterococcus* spp., estudou-se as susceptibilidades aos antimicrobianos: beta-lactâmicos (ampicilina), quinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), macrólidos (eritromicina), aminoglicosídeos (gentamicina), glicopeptídeos (teicoplanina e vancomicina) e nitrofurantoína.

Considera-se uma susceptibilidade reduzida aos antimicrobianos quando temos percentagens inferiores a 80%.

Estudo Estatístico

A análise estatística efectuou-se com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) para *Windows* v. 16.0. Na comparação de proporções entre doentes internados *versus* doentes em regime de ambulatório e entre sexos foi utilizado o teste de χ^2 . Quando os dados não respeitavam os critérios de utilização do teste do Qui-quadrado, ou seja, quando a dimensão da amostra era inferior a 30 ou as frequências observadas eram inferiores a 5, utilizou-se o teste de Fisher. A tendência temporal de resistência aos antimicrobianos foi efectuada por regressão linear. O nível de significância estabelecido foi de 0,05.

5. RESULTADOS

Características dos pacientes

Durante o período do estudo, deram entrada no serviço de Patologia Clínica 12510 amostras de urina para exame bacteriológico. Destas, o exame cultural foi negativo em 10442 (82,5%), 2642 de internamento e 7800 de regime ambulatorio. Foi encontrada positividade em 1869 amostras (14,9%), 592 (18,3%) de internamento e 1277 (14,0%) de regime ambulatorio. A percentagem de exames contaminados foi de 1,6%.

Na totalidade das uroculturas positivas, 65,0% eram provenientes de indivíduos do sexo feminino e 35,0% de indivíduos do sexo masculino. A idade dos pacientes variou entre 0 e 100 anos, com uma média de idades de 70,9 anos, sendo que a maioria destes tinha idade igual ou superior a 60 anos (59,3%).

Etiologia

A *E. coli* foi a espécie mais frequentemente isolada (67,3%), seguida pelas espécies *P. aeruginosa* (7.0%), *K. pneumoniae* (5.4%) e pelo *P. mirabilis* (4.3%). Outras estirpes foram encontradas em 12,7% das amostras com exame cultural positivo. Na tabela I estão representadas as freqüências das principais espécies de microrganismos isoladas, em doentes oriundos do internamento ou em regime ambulatorio.

Tabela I – Frequência dos agentes causadores das ITU em doentes internados e em regime ambulatorio

Microrganismos	Número de Microrganismos Isolados (%)	
	Internos (n=592)	Externos (n=1277)
<i>E. coli</i>	363 (61,3)	894 (70,0)
<i>K. pneumoniae</i>	41 (6,9)	58 (4,5)
<i>P. aeruginosa</i>	78 (13,2)	52 (4,2)
<i>P. mirabilis</i>	23 (3,9)	58 (4,5)
<i>Enterococcus spp</i> ^a .	19 (3,2)	45 (3,5)
Outras espécies ^b	68 (11,5)	170 (13,3)

a - *Enterococcus faecalis* (42 amostras); *Enterococcus faecium* (22 amostras).

b - *Klebsiella terrigena*; *Klebsiella oxytoca*; *Klebsiella ornithinolytica*; *Serratia marcescens*, *Morganella morganii*, *Enterobacter cloacae*; *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus xylosus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus simulans*, *Staphylococcus chromogenes*, *Staphylococcus lentus*; *Citrobacter freundii*, *Citrobacter amalonaticus*, *Citrobacter koseri*; *Stenotrophomonas maltophilia*, *Streptococcus viridans*, *Aeromonas sobria*, *Aerococcus viridans*, *Xantomonas campophilis*, *Sphingomonas paucimobilis*.

Susceptibilidade aos antimicrobianos

O padrão global de susceptibilidades aos antimicrobianos está representado na tabela II.

As enterobactérias em estudo apresentaram uma susceptibilidade reduzida aos antimicrobianos do grupo das quinolonas (ciprofloxacina, norfloxacina e ácido nalídixico), amoxicilina, cotrimoxazole e às cefalosporinas (cefalotina e cefuroxima). Para além destas resistências, observou-se susceptibilidade reduzida aos antimicrobianos ceftazidima e nitrofurantoína em *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*, mas neste último apenas à nitrofurantoína.

Os antimicrobianos que apresentaram maior actividade frente à *E. coli* foram o imipenemo (99,6%), a amicacina (95,7%), a nitrofurantoína (94,1%), a gentamicina (86,9%) e amoxicilina-ácido clavulânico (85,3%). Para a espécie *K. pneumoniae*, obtivemos elevada susceptibilidade ao imipenemo (95,9%) e uma boa susceptibilidade à amicacina (88,9%), gentamicina (80,8%) e amoxicilina-ácido clavulânico (80%). Para o *P. mirabilis*, obteve-se elevada susceptibilidade ao imipenemo (97,5%), à amoxicilina-ácido clavulânico (88,9%) e à amicacina (95,1%) e boa susceptibilidade à gentamicina (81,5%).

Para a *P. aeruginosa*, encontramos elevada resistência à maioria dos antimicrobianos testados, com excepção da colistina (91,5%) e do imipenemo (80,8%).

Relativamente ao género *Enterococcus* obteve-se elevada susceptibilidade à teicoplanina (90,6%) e à vancomicina (96,9%). Este apresentou uma susceptibilidade reduzida às quinolonas ciprofloxacina (46,9%) e levofloxacina (60,9%), à gentamicina (14,1%), à eritromicina (10,9%) e à ampicilina (67,2%).

O padrão de susceptibilidades aos antimicrobianos dos cinco agentes causais mais frequentemente isolados, quer em doentes internados quer em regime de ambulatório, está representado na tabela III.

Em relação ao padrão de susceptibilidade, para o mesmo agente etiológico, quer em doentes internados, quer em regime de ambulatório, observamos, no geral, uma maior resistência aos antimicrobianos em isolados hospitalares. Esta maior resistência em isolados hospitalares, mostrou-se com significado estatístico nos antimicrobianos ceftazidima, cotrimoxazole, ciprofloxacina e cefalotina para a *E. coli*, ao imipenemo e ampicilina+sulbactam para a *P. aeruginosa* e à ciprofloxacina para o *P. mirabilis*. Relativamente aos outros microrganismos, não se observaram diferenças estatisticamente significativas.

O estudo comparativo das taxas de resistência, em relação ao sexo (tabela IV) mostrou que as espécies isoladas em doentes do sexo masculino, na maioria dos antimicrobianos estudados, possuíam valores de susceptibilidade inferiores ou muito inferiores às isoladas em doentes do sexo feminino. Muitas dessas diferenças de susceptibilidade apresentaram-se com significado estatístico. De destacar a *E. coli*, onde se observou diferenças significativas em todos os antimicrobianos estudados, com exceção para o imipenemo e o género *Enterococcus*, onde se observou diferenças significativas nos antimicrobianos ciprofloxacina e levofloxacina.

Tabela II – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais microrganismos identificados

	<i>E. coli</i> (%)	<i>P. aeruginosa</i> (%)	<i>K. pneumoniae</i> (%)	<i>P. mirabilis</i> (%)	<i>Enterococcus</i> spp. (%)
Amoxicilina	41,2	-	2,0	49,4	-
AMX-CLA	85,3	-	80,0	88,9	-
Cefuroxima	73,6	-	65,7	76,5	-
Ceftazidima	86,5	46,9	73,7	81,5	-
Cotrimoxazole	72,1	3,1	70,7	75,3	-
Ciprofloxacina	73,5	35,4	67,7	72,8	46,9
Imipenemo	99,6	80,8	95,9	97,5	-
Gentamicina	86,9	40,0	80,8	81,5	14,1
Nitrofurantoina	94,1	-	71,7	17,3	85,9
Ácido Nalidixico	67,5	-	64,6	46,9	-
Amicacina	95,7	77,7	88,9	95,1	-
Norfloxacina	74,8	-	75,8	72,8	-
Cefalotina	56,4	-	48,5	71,6	-
Ampicilina+Sulbactam	-	11,5	-	-	-
Ticarcilina + ácido clavulânico	-	55,4	-	-	-
Piperacilina+ Tazobactam	-	65,4	-	-	-
Ticarcilina	-	58,5	-	-	-
Colistina	-	91,5	-	-	-
Ampicilina	-	-	-	-	67,2
Eritromicina	-	-	-	-	10,9
Levofloxacina	-	-	-	-	60,9
Teicoplanina	-	-	-	-	90,6
Vancomicina	-	-	-	-	96,9

-: Não realizado; AMX-CLA: Amoxicilina-Ácido Clavulânico

Tabela III – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais agentes causais isolados provenientes de doentes internados e em regime de ambulatório.

	<i>E. coli</i> (%)			<i>P. aeruginosa</i> (%)			<i>K. pneumoniae</i> (%)			<i>P. mirabilis</i> (%)			<i>Enterococcus</i> spp (%)		
	Interno (n=363)	Externo (n=894)	<i>p</i>	Interno (n=78)	Externo (n=52)	<i>p</i>	Interno (n=41)	Externo (n=58)	<i>p</i>	Interno (n=23)	Externo (n=58)	<i>p</i>	Interno (n=19)	Externo (n=44)	<i>p</i>
Amoxicilina	38,0	42,5	0,080	-	-	-	2,4	1,70	0,659 ^a	34,8	55,2	0,079	-	-	-
AMX-CLA	82,9	86,2	0,079	-	-	-	80,5	81,0	0,572	87,0	89,7	0,499 ^a	-	-	-
Cefuroxima	70,8	74,7	0,088	-	-	-	56,1	72,4	0,071	73,9	77,6	0,467	-	-	-
Ceftazidima	83,5	87,7	0,031	41,0	55,8	0,071	73,2	74,1	0,547	82,6	81,0	0,572 ^a	-	-	-
Cotrimoxazole	67,2	74,0	0,009	2,6	3,8	0,526	68,3	72,4	0,411	78,3	74,1	0,468	-	-	-
Ciprofloxacina	69,9	74,9	0,042	33,3	38,5	0,339	63,4	70,7	0,292	56,5	79,3	0,038	52,6	44,4	0,372
Imipenemo	99,7	99,6	0,551	74,4	90,4	0,018	95,1	94,8	0,459 ^a	98,3	95,7	0,490 ^a	-	-	-
Gentamicina	84,8	87,7	0,104	38,5	42,3	0,398	82,9	79,3	0,428	82,6	81,0	0,572 ^a	21,1	11,1	0,251
Nitrofurantoina	94,2	94,1	0,520	-	-	-	73,2	70,7	0,485	13,0	19,0	0,390 ^a	84,2	86,7	0,537 ^a
Ácido Nalidixico	64,2	68,9	0,061	-	-	-	65,9	63,8	0,502	34,8	51,7	0,129	-	-	-
Amicacina	94,8	96,1	0,185	80,8	73,1	0,206	80,5	89,7	0,159	95,7	94,8	0,682 ^a	-	-	-
Norfloxacina	72,5	75,7	0,127	-	-	-	78,0	74,1	0,420	60,9	75,9	0,141	-	-	-
Cefalotina	52,1	58,2	0,044	-	-	-	43,9	51,7	0,287	69,6	72,4	0,500	-	-	-
Ampicilina+Sulbac tam	-	-	-	6,4	19,2	0,026	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ticarcilina + ácido clavulâmico	-	-	-	57,7	51,9	0,320	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilina+ Tozobactam	-	-	-	64,1	67,3	0,427	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ticarcilina	-	-	-	62,8	51,9	0,146	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	68,4	66,7	0,567
Colistina	-	-	-	91,0	92,3	0,533 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Eritromicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15,8	8,9	0,342 ^a
Levofloxacina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	52,6	64,4	0,271
Teicoplanina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	94,7	88,9	0,418 ^a
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	94,7	97,8	0,509 ^a

- :Não realizado; a: Teste de Fisher; AMX-CLA: Amoxicilina-Ácido Clavulâmico

Tabela IV – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos dos principais agentes causais isolados por sexo

	<i>E. coli</i> (%)			<i>P. aeruginosa</i> (%)			<i>K. pneumoniae</i> (%)			<i>P. mirabilis</i> (%)			<i>Enterococcus</i> spp. (%)		
	F (n=927)	M (n=330)	p	F (n=45)	M (n=85)	p	F (n=50)	M (n=49)	p	F (n=23)	M (n=58)	p	F (n=34)	M (n=30)	p
Amoxicilina	42,9	36,4	0,021	-	-	-	2,0	2	0,747 ^a	52,2	45,7	0,363	-	-	-
AMX-CLA	88,2	77,0	0,000	-	-	-	86,0	75,5	0,142	87,0	91,4	0,396 ^a	-	-	-
Cefuroxima	77,8	61,8	0,000	-	-	-	66,0	65,3	0,555	78,3	74,3	0,437	-	-	-
Ceftazidima	88,9	79,7	0,000	51,1	44,7	0,304	76,0	71,4	0,387	80,4	82,9	0,508	-	-	-
Cotrimoxazole	74,3	65,8	0,002	2,2	3,5	0,570 ^a	76,0	65,3	0,172	78,3	71,4	0,326	-	-	-
Ciprofloxacina	78,4	59,7	0,000	42,2	31,8	0,160	76,0	59,2	0,057	76,1	68,6	0,307	61,8	30,0	0,011
Imipenemo	99,9	98,8	0,570 ^a	93,3	74,1	0,006	100,0	91,8	0,059 ^a	97,8	97,1	0,681 ^a	-	-	-
Gentamicina	90,0	78,2	0,000	42,2	38,8	0,424	78,0	83,7	0,323	84,8	77,1	0,277	8,8	20,0	0,178 ^a
Nitrofurantoina	95,2	91,2	0,008	-	-	-	70,0	73,5	0,437	17,4	17,1	0,608	85,3	86,7	0,582 ^a
Ácido Nalidixico	72,2	54,6	0,000	-	-	-	64,0	65,3	0,530	50,0	42,9	0,340	-	-	-
Amicacina	96,6	93,3	0,013	80,0	76,5	0,411	84,0	87,8	0,403	93,5	97,1	0,417 ^a	-	-	-
Norfloxacina	79,7	60,9	0,000	-	-	-	78,0	73,5	0,385	73,9	68,6	0,388	-	-	-
Cefalotina	60,2	45,8	0,000	-	-	-	54,0	42,9	0,182	71,7	71,4	0,584	-	-	-
Ampicilina+Sulbactam	-	-	-	17,8	8,2	0,093	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ticarcilina + ácido clavulâmico	-	-	-	57,8	54,1	0,416	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Piperacilina+Tazobactam	-	-	-	64,4	65,9	0,509	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ticarcilina	-	-	-	55,6	60,0	0,380	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Colestina	-	-	-	95,6	89,0	0,196 ^a	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	64,7	70,0	0,428
Eritromicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	11,8	10,0	0,572
Levofloxacina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	73,5	46,7	0,026
Teicoplanina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	88,2	93,3	0,398 ^a
Vancomicina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	94,1	100	0,278 ^a

-: Não Efectuado, a: Teste de Fisher; AMX-CLA: Amoxicilina-Ácido Clavulâmico; F: Feminino; M: Masculino

Nas tabelas V, VI, VII, VIII e IX são apresentados os padrões de susceptibilidade das principais espécies identificadas, por faixa etária. Em todas estas, verificou-se nas duas faixas etárias mais elevadas uma reduzida taxa de susceptibilidade à grande maioria dos antimicrobianos. No entanto, no caso das enterobactérias em estudo, o padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos, por faixa etária é semelhante, destacando-se neste grupo, a elevada taxa de resistência à amoxicilina, à cefalotina e ao cotrimoxazole, em todas as faixas etárias. Em relação ao padrão de susceptibilidade, por faixa etária, da *P. aeruginosa* observou-se, no geral, elevada resistência aos antimicrobianos em estudo, em todos os grupos etários. No entanto, há a destacar a elevada resistência à ampicilina+sulbactam, à ticarcilina+ácido clavulânico e ao cotrimoxazole. Relativamente ao género *Enterococcus* há a referir a elevada taxa de resistência, em todas as faixas etárias, à eritromicina e gentamicina e elevada susceptibilidade à vancomicina.

Tabela V – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) da *E. coli*, por faixa etária

	Faixa Etária (anos)					
	0-9 (n=183)	10-19 (n=33)	20-39 (n=167)	40-59 (n=202)	60-79 (n=414)	>=80 (n=258)
Antimicrobianos						
Amoxicilina	45,4	51,5	50,9	51,5	36,2	30,6
AMX-CLA	88	87	92,8	87,6	83,8	78,7
Cefuroxima	86,3	78,8	83,2	82,2	68,4	59,3
Ceftazidima	95,6	90,9	91,6	90,6	83,6	77,5
Cotrimoxazole	74,9	78,8	81,4	79,7	69,8	60,9
Ciprofloxacina	91,8	78,8	86,8	79,7	69,3	53,1
Imipenemo	100	100	100	100	99,3	99,2
Gentamicina	97,3	93,9	93,4	89,1	84,1	77,1
Nitrofurantoína	95,1	100	96,4	97,5	91,3	93,0
Ácido Nalidíxico	83,6	72,7	77,3	76,7	64,5	46,9
Amicacina	96,7	96,7	97,0	98,2	96,5	95,9
Norfloxacina	92,9	75,8	87,4	80,2	71,7	54,3
Cefalotina	63,9	63,6	64,7	61,9	54,1	46,8

n: Número total de isolados por faixa etária; AMX-CLA: Amoxicilina-Ácido Clavulânico

Tabela VI – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) da *K. pneumoniae*, por faixa etária

Antimicrobianos	Faixa Etária (anos)					
	0-9 (n=3)	10-19 (n=1)	20-39 (n=12)	40-59 (n=14)	60-79 (n=32)	>=80 (n=37)
Amoxicilina	0	0	0	0	3,1	2,7
AMX-CLA	33,3	100	91,7	85,7	81,3	78,4
Cefuroxima	33,3	0	91,7	71,4	59,4	62,2
Ceftazidima	66,7	0	75	78,6	78,1	70,3
Cotrimoxazole	1	0	8	13	22	70,3
Ciprofloxacina	100	100	91,7	64,3	65,6	59,5
Imipenemo	100	100	100	100	96,9	89,2
Gentamicina	66,7	0	83,3	92,9	84,4	75,7
Nitrofurantoína	100	0	66,7	71,4	75	70,3
Ácido Nalidíxico	66,7	0	83,3	71,4	65,6	56,8
Amicacina	66,7	100	83,3	100	84,4	83,9
Norfloxacina	100	100	100	71,4	68,8	73
Cefalotina	33,3	0	66,7	71,4	40,6	43,2

n: Número total de isolados por faixa etária; AMX-CLA: Amoxicilina-Ácido Clavulânico

Tabela VII – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) do *P. mirabilis*, por faixa etária

Antimicrobianos	Faixa Etária (anos)					
	0-9 (n=17)	10-19 (n=1)	20-39 (n=6)	40-59 (n=6)	60-79 (n=32)	>=80 (n=19)
Amoxicilina	76,5	0	66,7	33,3	46,9	31,6
AMX-CLA	88,2	100	100	100	84,4	89,5
Cefuroxima	76,5	100	83,3	100	75	68,4
Ceftazidima	76,5	100	83,3	83,3	78,1	89,5
Cotrimoxazole	76,5	100	83,3	83,3	75	68,4
Ciprofloxacina	94,1	100	66,7	83,3	71,9	52,6
Imipenemo	94,1	100	100	100	96,9	100
Gentamicina	76,5	100	83,3	100	78,1	84,2
Nitrofurantoína	35,3	0	16	0	12,5	15,8
Ácido Nalidíxico	58,8	100	66,7	50	40,6	36,8
Amicacina	100	100	100	83,3	90,6	100
Norfloxacina	88,2	100	66,7	83,3	68,6	57,9
Cefalotina	70,6	100	66,7	66,7	71,9	73,7

n: Número total de isolados por faixa etária; AMX-CLA: Amoxicilina-Ácido Clavulânico

Tabela VIII – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) da *P. aeruginosa*, por faixa etária.

Antimicrobianos	Faixa Etária (anos)					
	0-9 (n=8)	10-19	20-39 (n=6)	40-59 (n=8)	60-79 (n=54)	>=80 (n=54)
Ampicilina+ Sulbactam	0	-	50	25	11,1	7,4
Ticarcilina + Ácido Clavulânico	12,5	-	40	62,5	69,4	61,2
Piperacilina+ Tazobactam	75	-	66,7	37,5	63	70,4
Imipenemo	100	-	83,3	100	77,8	77,8
Ceftazidima	87,5	-	16,7	62,5	44,4	44,4
Gentamicina	87,5	-	33,3	37,5	33,3	40,7
Cotrimoxazole	0	-	16,7	0	3,7	1,9
Ciprofloxacina	100	-	50	37,5	25,9	33,3
Ticarcilina	0	-	16,7	62,5	64,8	64,8
Amicacina	100	-	83,3	75	79,6	72,2
Colistina	100	-	83,3	100	90,7	90,7

n: Número total de isolados por faixa etária; -: Não realizado

Tabela IX – Padrão de susceptibilidade aos antimicrobianos (%) dos *Enterococcus* spp., por faixa etária

Antimicrobianos	Faixa Etária (anos)					
	0-9 (n=5)	10-19 (n=2)	20-39 (n=15)	40-59 (n=3)	60-79 (n=22)	>=80 (n=17)
Ampicilina	80	100	80	66,7	54,6	64,7
Eritromicina	20	0	6,7	33,3	13,6	5,9
Levofloxacina	80	50	93,3	66,7	36,4	58,9
Nitrofurantoína	80	100	86,7	100	81,8	88,2
Teicoplanina	80	100	93,3	66,7	90,9	94,1
Gentamicina	0	0	20	0	13,6	17,7
Ciprofloxacina	80	0	80	33,3	13,6	58,9
Vancomicina	100	100	100	100	95,5	94,1

n: Número total de isolados por faixa etária

Quanto à evolução do padrão de resistências ao longo do período de estudo, observou-se uma tendência de aumento das resistências aos antimicrobianos avaliados em todas as espécies em estudo. No entanto, para a *K. pneumoniae* de referir a diminuição da resistência aos antimicrobianos cotrimoxazole (9,1%), às quinolonas (ciprofloxacina, ácido nalidíxico e norfloxacina), aos aminoglicosídeos (gentamicina e ampicacina) e à cefalotina.

Observou-se um aumento estatisticamente significativo ($p<0,05$) nas taxas de resistência da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos ceftazidima, cotrimoxazole e ciprofloxacina, com um crescimento anual de 3,75%, 1,01% e 6,82%, respectivamente (tabela X e figuras 3, 4 e 5). De referir ainda que para esta espécie, encontramos uma tendência para uma diminuição na taxa de resistência à associação ticarcilina+ácido clavulânico (10,6% por ano) e à ticarcilina (16,3% por ano).

Para o género *Enterococcus*, observou-se uma diminuição significativa ($p=0,021$) na resistência à teicoplanina, com uma diminuição anual de 7,82% (tabela XI e figura 6). Relativamente às outras espécies não se verificou alterações, com significado estatístico, no padrão de susceptibilidade ao longo do tempo (tabelas XII, XIII e XIV). No entanto, de referir uma tendência para o aumento da taxa de resistência do antimicrobiano cefuroxima na *E. coli*, com um crescimento anual de 2,79% e de uma tendência de diminuição da taxa de resistência do antimicrobiano imipenemo na *K. pneumoniae*, com uma diminuição anual de 6,9%.

Tabela X – Evolução temporal da resistência de *P. aeruginosa* aos antimicrobianos.

Antimicrobianos	2004			2005			2006			2007			2008			Variação	
	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	% /ano (valor de p)	
Ampicilina + Sulbactam	8	10	80	15	16	93,6	32	37	86,5	33	40	82,5	27	27	100	2,89	0,993
Ticarcilina + ác. clavulânico	7	10	70	8	16	50	21	37	56,8	16	40	40	6	27	22,2	-10,56	0,143
Piperacilina + Tazobactam	6	10	60	2	16	12,5	10	37	27,0	22	40	55	5	27	18,5	-4,05	0,557
Imipenemo	1	10	10	2	16	12,5	4	37	10,8	5	40	12,5	13	27	48,1	7,62	0,916
Ceftazidima	3	10	30	7	16	43,8	22	37	59,5	15	40	37,5	14	27	51,9	3,75	0,016
Gentamicina	2	10	20	4	16	25	26	37	70,3	27	40	67,5	19	27	70,4	14,33	0,155
Cotrimoxazole	9	10	90	16	16	100	36	37	97,3	39	40	97,5	26	27	96,3	1,01	0,047
Ciprofloxacina	4	10	40	10	16	62,5	35	37	67,6	25	40	62,5	20	27	74,1	6,82	0,006
Ticarcilina	8	10	80	12	16	75	15	37	40,5	14	40	35,5	5	27	18,5	-16,25	0,297
Amicacina	8	10	80	0	16	0	14	37	37,8	3	40	7,5	8	27	29,6	6,67	0,453
Colistina	1	10	10	1	16	6,3	2	37	5,4	2	40	5,0	3	27	11,1	0,09	0,259

n °: número total de microorganismos resistentes a cada antimicrobiano N: número total de microorganismos testados para cada antimicrobiano.

Tabela XI – Evolução temporal da resistência de *E. coli* aos antimicrobianos.

Antimicrobianos	2004			2005			2006			2007			2008			Variação	
	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	% / ano (valor p)	
Amoxicilina	97	165	58,8	116	217	53,5	128	231	55,4	178	293	60,8	220	351	62,7	1,51	0,569
AMX-CLA	24	165	14,6	32	217	14,8	39	231	16,9	30	293	10,2	60	351	17,1	0,04	0,163
Cefuroxima	38	165	23,0	39	217	18,0	63	231	27,3	77	293	26,3	115	351	32,8	2,79	0,099
Ceftazidima	19	165	11,5	0	217	0	29	231	12,6	33	293	11,3	65	351	18,5	2,53	0,403
Cotrimoxazole	36	165	21,8	64	217	29,5	66	231	28,6	81	293	27,7	104	351	29,6	1,38	0,600
Ciprofloxacina	41	165	24,8	0	217	0	62	231	28,8	71	293	24,2	102	351	29,1	3,26	0,326
Imipenemo	1	165	0,6	2	217	0,9	0	231	0	1	293	0,3	1	351	0,3	-0,12	0,806
Gentamicina	21	165	12,7	29	217	13,4	27	231	11,7	30	293	10,2	58	351	16,5	0,44	0,306
Nitrofurantóina	6	165	3,6	10	217	4,6	12	231	5,2	21	293	7,2	25	351	7,1	0,96	0,109
Ácido Nalidíxico	46	165	27,9	67	217	30,9	82	231	35,5	86	293	29,4	127	351	36,2	1,31	0,760
Amicacina	8	165	4,9	7	217	3,2	7	231	3,0	13	293	4,4	19	351	5,4	0,22	0,910
Norfloxacina	38	165	23,0	24	217	24,9	62	231	26,8	64	293	21,8	99	351	28,2	0,73	0,871
Cefalotina	62	165	37,6	75	217	34,6	113	231	48,9	134	293	45,2	163	351	46,4	2,87	0,240

AMX-CLA: Amoxicilina-ácido clavulânico; n °: número total de microrganismos resistentes a cada antimicrobiano; N: número total de microrganismos testados para cada antimicrobiano.

Tabela XII – Evolução temporal da resistência de *P. mirabilis* aos antimicrobianos.

Antimicrobianos	2004			2005			2006			2007			2008			Variação	
	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	%/ano (valor p)	
Amoxicilina	6	10	60	10	21	47,6	9	19	47,4	9	18	50	7	20	35,0	-4,76	0,403
AMX-CLA	2	10	20	3	21	4,8	3	19	15,8	1	18	5,6	2	20	10	-1,92	0,800
Cefuroxima	2	10	20	6	21	28,6	1	19	5,3	5	18	27,8	5	20	25	0,92	0,474
Ceftazidima	1	10	10	8	21	38,1	0	19	0	2	18	11,1	4	20	20	-0,70	0,373
Cotrimoxazole	1	10	10	4	21	42,9	1	19	5,3	5	18	27,8	4	20	20	0,49	0,601
Ciprofloxacina	0	10	0	8	21	38,1	6	19	3,6	5	18	27,8	3	20	15	1,97	0,974
Imipenemo	0	10	0	2	21	9,5	0	19	0	0	18	0	0	20	0	-0,95	0,369
Gentamicina	1	10	10	3	21	14,3	3	19	15,8	4	18	22,2	4	20	20	2,79	0,160
Nitrofurantóina	4	10	40	17	21	81,0	16	19	84,2	11	18	61,1	14	20	70	4,01	0,652
Acido Nalidixico	4	10	40	15	21	71,4	11	19	68,8	6	18	33,3	7	20	35	-4,81	0,116
Amicacina	0	10	0	1	21	4,8	0	19	0	2	18	11,1	1	20	50	10,63	0,621
Norfloxacina	0	10	0	8	21	38,1	7	19	36,8	5	18	27,8	3	20	15	1,97	0,477
Cefalotina	2	10	20	6	21	18,4	4	19	21,1	6	18	27,8	6	20	30	2,94	0,341

AMX-CLA: Amoxicilina-ácido clavulânico; n: número total de microrganismos resistentes a cada antimicrobiano; N: número total de microrganismos testados para cada antimicrobiano.

Tabela XIII – Evolução temporal da resistência de *K. pneumoniae* aos antimicrobianos.

Antimicrobianos	2004			2005			2006			2007			2008			Variação %/ ano (valor p)
	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	
Amoxicilina	6	7	85,7	17	17	100	21	21	100	32	32	100	21	22	95,5	1,96 0,977
AMX-CLA	0	7	0	2	17	11,8	6	21	28,6	7	32	21,9	4	22	18,2	4,65 0,220
Cefuroxima	2	7	28,6	7	17	41,2	6	21	28,6	13	32	40,6	6	22	27,3	-0,32 0,321
Ceftazidima	1	7	14,3	5	17	29,4	5	21	23,8	10	32	31,3	5	22	22,7	1,87 0,203
Cotrimoxazole	4	7	57,2	6	17	35,3	10	21	47,6	13	32	40,6	2	22	9,1	-9,09 0,444
Ciprofloxacina	2	7	28,6	5	17	29,4	10	21	47,6	12	32	37,5	3	22	13,6	-2,19 0,288
Imipenemo	2	7	28,6	2	17	11,8	0	21	0	0	32	0	0	22	0	-6,90 0,083
Gentamicina	2	7	28,6	4	17	23,5	6	21	28,6	6	32	18,8	1	22	4,5	-5,29 0,856
Nitrofurantoina	0	7	0	8	17	47,1	5	21	23,8	10	32	31,3	5	22	22,7	2,96 0,870
Ácido Nalidixico	2	7	28,6	9	17	52,9	8	21	38,1	13	32	40,6	3	22	13,6	-4,23 0,850
Amicacina	2	7	28,6	1	17	5,9	5	21	23,8	5	32	15,6	1	22	4,5	-3,85 0,205
Norfloxacina	1	7	14,3	6	17	35,3	6	21	28,6	10	32	31,3	1	22	4,5	-2,36 0,958
Cefalotina	4	7	57,2	9	17	52,9	12	21	57,1	20	32	62,5	6	22	27,3	-5,02 0,885

n: número total de microrganismos resistentes a cada antimicrobiano; N: número total de microrganismos testados para cada antimicrobiano; AMX-CLA: Amoxicilina-ácido clavulânico.

Tabela XIV – Evolução temporal da resistência de *Enterococcus* spp. aos antimicrobianos.

Antimicrobianos	2004			2005			2006			2007			2008			Variação	
	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	nº	N	%	%/ ano (valor p)	
Ampicilina	3	9	33,3	2	11	18,2	6	13	46,2	9	23	39,1	1	8	12,5	-2,07	0,901
Eritromicina	8	9	88,9	10	11	90,9	9	13	69,2	22	23	95,7	8	8	100	2,7	0,335
Levofloxacina	3	9	33,3	2	11	18,2	6	13	46,2	10	23	43,5	4	8	50	5,87	0,261
Nitrofurantóina	1	9	11,1	0	11	0	4	13	30,8	4	23	17,4	0	8	0	-0,48	0,785
Teicoplanina	2	9	32,2	2	11	18,2	1	13	7,7	1	23	4,4	0	8	0	-7,82	0,021
Gentamicina	7	9	77,8	10	11	90,9	11	13	84,6	22	23	95,7	5	8	62,5	-2,58	0,903
Ciprofloxacina	6	9	66,7	2	11	18,2	8	13	61,5	13	23	56,5	5	8	62,5	2,99	0,939
Vancomicina	0	9	0	0	11	0	1	13	7,7	1	23	4,4	0	8	0	0,44	0,358

n: número total de microrganismos resistentes a cada antimicrobiano; N: número total de microrganismos testados para cada antimicrobiano; AMX-CLA: Amoxicilina-ácido clavulânico.

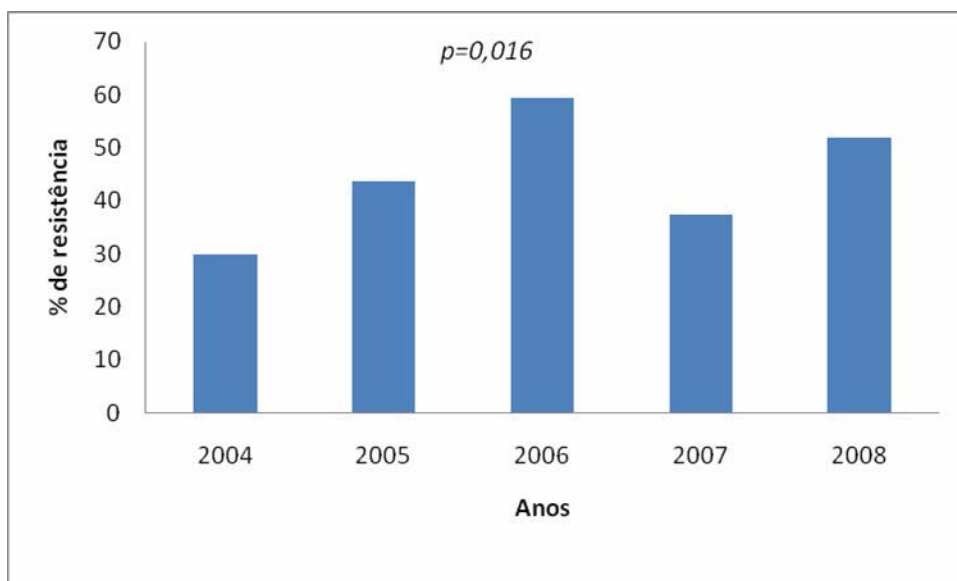


Figura 3: Evolução temporal da taxa de resistência à ceftazidima em *P. aeruginosa*

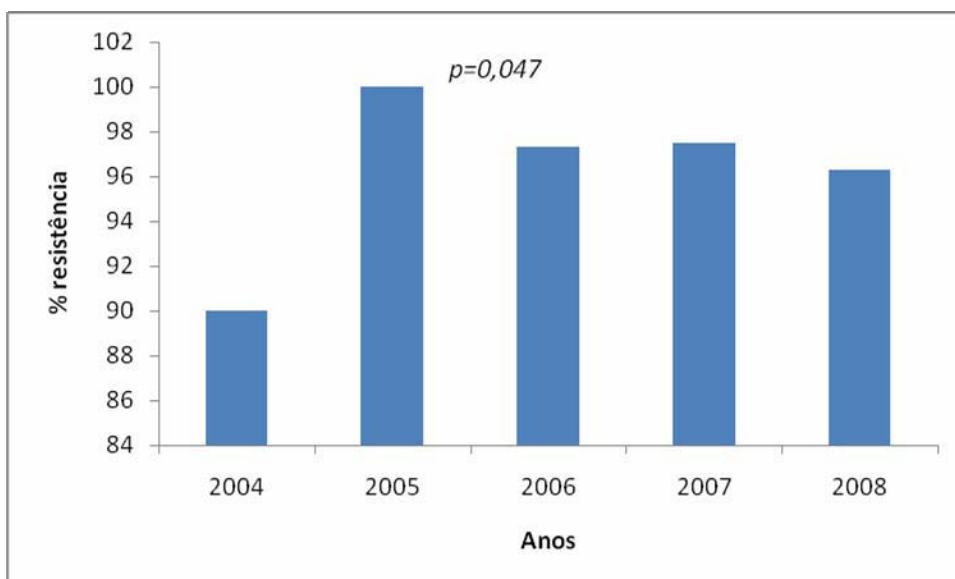


Figura 4: Evolução temporal da taxa de resistência ao cotrimoxazole em *P. aeruginosa*

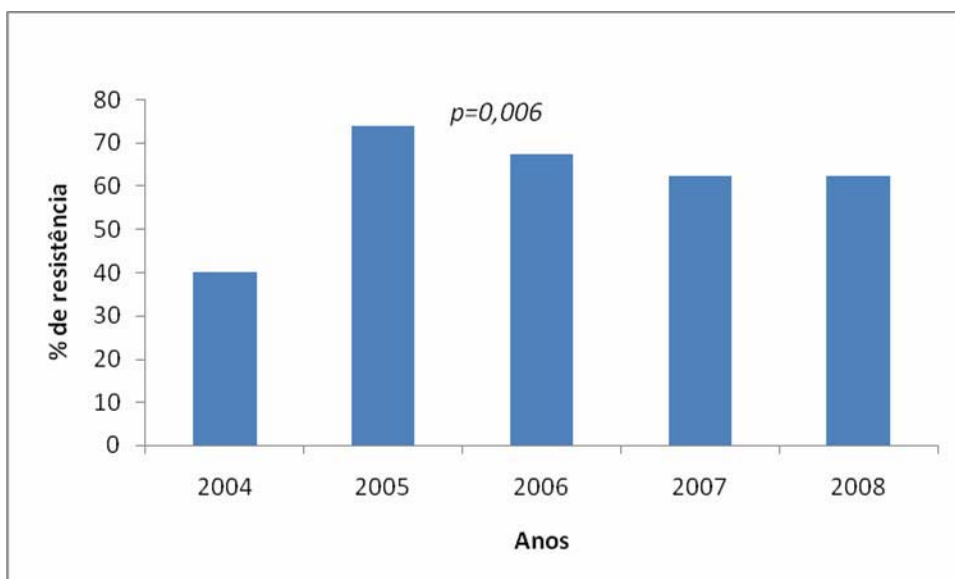


Figura 5: Evolução temporal da taxa de resistência à ciprofloxacina em *P. aeruginosa*

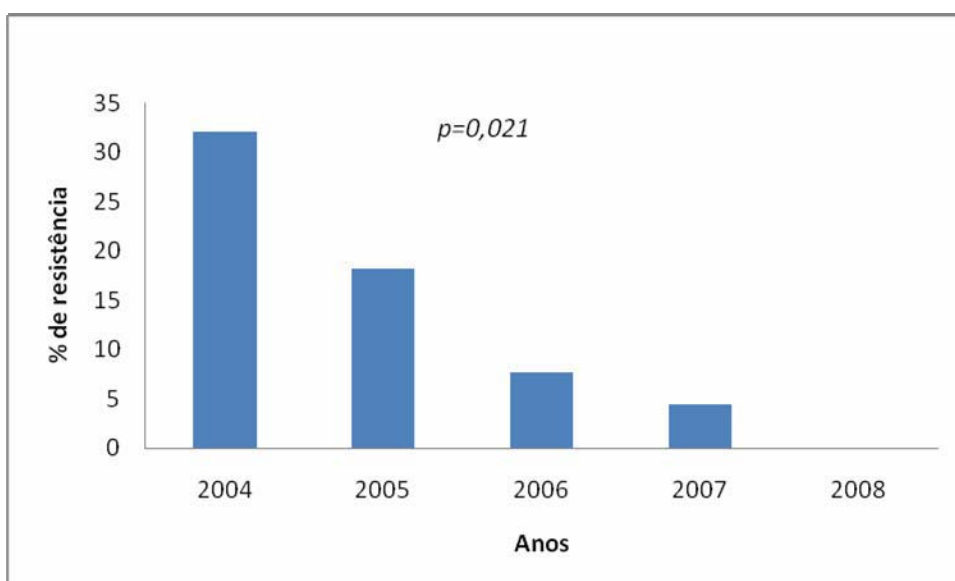


Figura 6: Evolução temporal da taxa de resistência à teicoplanina em *Enterococcus* spp.

6. DISCUSSÃO

As ITU encontram-se entre as infecções mais frequentes tratadas na prática clínica. A sua incidência sofre variações em função das diferentes etapas da vida, sendo a maioria das ITU comunitárias tratadas de forma empírica. Como tal, é necessário um conhecimento dos padrões de susceptibilidade aos antimicrobianos dos uropatógenos mais frequentemente isolados numa determinada região, de forma a se instaurar um tratamento empírico correcto e racional.

Encontramos neste estudo uma percentagem de amostras negativas muito elevada (82,5%), o que deverá estar relacionado com a grande quantidade de uroculturas que se realizam como controlo pós-tratamento e nas grávidas, assim como pelo grande número de patologias uretrais que apresentam sintomatologia idêntica às ITU, mas cuja etiologia é não bacteriana (Lopez *et al.*, 2005). Observou-se ainda uma taxa reduzida de amostras contaminadas (1,6%), podendo isto estar relacionado com o cumprimento correcto do protocolo de colheita, transporte e processamento das amostras.

Os resultados encontrados neste trabalho, relativamente à população com ITU, são similares aos encontrados noutros trabalhos, em que mais de dois terços das ITU foram encontradas em indivíduos do sexo feminino e em que a maioria dos doentes apresentava idade superior a 60 anos (59,3%). A elevada frequência de ITU encontrada em mulheres neste estudo, pode estar relacionada com uma maior susceptibilidade destas à infecção urinária, devido às condições anatómicas femininas, como o comprimento da uretra e a proximidade existente entre a uretra e o ânus, que facilitam a contaminação por via ascendente, a alterações hormonais após a menopausa e a ausência de secreções antibacterianas (como as secreções prostáticas do homem) (Kahlmeter *et al.*, 2003). O aumento da frequência de ITU na faixa etária superior a 60 anos poderá estar associado com alterações da imunidade, alterações funcionais no tracto genitourinário, demência, incontinência e aumento de instrumentação urológica. Outro aspecto que pode justificar esta frequência é o facto de muitos destes doentes se encontrarem internados em unidades de cuidados continuados, onde as taxas de infecção e de resistência aos antimicrobianos são elevadas (Martins e Suaid, 2003).

A distribuição percentual de microrganismos identificados neste estudo é similar com o observado por outros autores, ou seja, a *E. coli* foi o microrganismo mais

frequentemente isolado, seguido pela *P. aeruginosa* e depois por outros pertencentes à família das *Enterobacteriaceae*. (Fluit *et al.*, 2000; Kahlmeter, 2003 e Garín, 2005).

Dois estudos portugueses, um realizado nos Hospitais da Universidade de Coimbra e outro no Hospital de Ovar, apresentaram uma percentagem de isolamento da *E. coli* consideravelmente inferior ao obtido neste estudo (Hospitais da Universidade de Coimbra 44% e Hospital de Ovar 56%) (Morais *et al.*, 2007). Outra diferença é a hierarquização da etiologia, já que no estudo dos Hospitais da Universidade de Coimbra, a *P. aeruginosa* foi o quinto microrganismo mais isolado e as infecções causadas por *Candida spp.* foram as quartas mais frequentes, enquanto no presente estudo a *P. aeruginosa* assume uma posição relevante como o segundo uropatógeno mais isolado e as infecções de origem fúngica têm um valor residual. Estes dados mostram que a distribuição etiológica pode variar consideravelmente de umas regiões para outras, o que confirma a pertinência deste estudo. De realçar o facto de a *P. aeruginosa* ter surgido neste estudo com uma percentagem de isolamentos na comunidade muito semelhante a das enterobactérias *K. pneumoniae* e *P. mirabilis*. Este dado é relevante porque a *P. aeruginosa* é essencialmente um patógeno hospitalar, o que está de acordo com o referido por diversos autores, de que este microrganismo está a tornar-se um emergente protagonista das ITU na comunidade (López, 2005 e Ochoa, 2005). Como a *P. aeruginosa* é um microrganismo multirresistente aos antimicrobianos, infecções associadas a esta bactéria constituem um problema de saúde pública, afectando a evolução do estado de saúde do paciente, aumentando o tempo de internamento hospitalar, de uso de antimicrobianos e os custos dos serviços de saúde (Álvarez, 2005).

A maioria dos guias de tratamento para as cistites não complicadas aconselha o tratamento empírico dos doentes sem realizar urocultura. Esta estratégia baseia-se no facto de que, para uma determinada área geográfica, os agentes etiológicos, bem como o seu padrão de resistências aos antimicrobianos, são muito previsíveis. Pelo contrário, as infecções urinárias complicadas na mulher, assim como as infecções no homem, requerem urocultura e antibiograma. No entanto, enquanto se espera pelo resultado, o doente inicia habitualmente tratamento empírico. A necessidade desta antibioticoterapia empírica, tanto na cistite não complicada como na complicada, faz com que seja absolutamente necessário o conhecimento dos principais agentes etiológicos das ITU e o seu padrão de resistências, em cada zona geográfica (Andreu *et al.*, 2005). A selecção empírica de um antimicrobiano

para o tratamento da ITU depende de factores clínicos e farmacológicos, devendo esta ser individualizada. Para além destes factores essenciais na selecção empírica de um antimicrobiano, é aconselhável também seguir a recomendação da IDSA, que referem que para se poder utilizar um antimicrobiano empiricamente, este não deverá apresentar uma taxa de resistência local superior a 20% (neste estudo este é o principal factor tido em consideração na discussão sobre o uso dos antimicrobianos testados). Assim, neste estudo, observou-se uma resistência elevada aos antimicrobianos mais frequentemente usados na terapia empírica das ITU (quinolonas, cotrimoxazole e cefalosporinas).

Os antimicrobianos com menor actividade frente às enterobactérias (*E. coli*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae*), foram as quinolonas (ciprofloxacina, ácido nalidíxico e norfloxacina), amoxicilina, cefalotina, cefuroxima e cotrimoxazole. As quinolonas são um grupo de antimicrobianos que possuem características que favorecem o seu uso no tratamento das ITU, nomeadamente a sua grande biodisponibilidade, excelente penetração prostática e renal, atingem uma concentração urinária elevada e têm um significativo efeito pósantibiótico, características estas que levaram a que estes fossem utilizados massivamente na prática clínica (Garín *et al.*, 2005). A elevada resistência da *E. coli* e das outras enterobactérias neste estudo às quinolonas, pode estar relacionada com a elevada e incontrolada prescrição destes antimicrobianos ao longo dos anos, possibilidade esta corroborada pelo facto de Portugal ser o país da União Europeia com a maior taxa de utilização e resistência destes antimicrobianos (Kahlmeter, 2003). Esta hipótese, também pode explicar o facto de os países do norte da Europa e nos Estados Unidos da América, onde estes antimicrobianos têm sido pouco utilizados, as taxas de resistência serem muito mais baixas (Kahlmeter, 2003 e Garín *et al.*, 2005). Assim, tendo em conta as taxas de resistência a estes antimicrobianos, por parte das enterobactérias em estudo, deverá ser repensado o seu uso no tratamento empírico das ITU na região de Bragança.

O cotrimoxazole é um antimicrobiano eficaz que foi muito utilizado tanto no meio hospitalar como no ambulatório para o tratamento da ITU e para a profilaxia da cistite recorrente, especialmente em mulheres, pela sua capacidade de inibir a síntese de fímbrias nos uropatógenos (Junquera *et al.*, 2005). Para além destas características, apresenta outras que ainda mais justificam o seu elevado uso, como o seu baixo custo, alto espectro antimicrobiano e grande concentração urinária e prostática (Garín *et al.*, 2005). No entanto, neste estudo, as enterobactérias apresentaram elevada resistência a este antimicrobiano,

resultado este que é similar com o estudo realizado nos Hospitais da Universidade de Coimbra e de outros países europeus como França, Espanha e Holanda (Garín *et al.*, 2005). Esta elevada resistência ao cotrimoxazole, tem sido, portanto, associada à sua utilização em larga escala, uma vez que este tem sido o agente terapêutico de primeira linha na terapia empírica da ITU comunitária, sendo ainda hoje o antimicrobiano recomendado para este tratamento pela IDSA.

Alguns grupos de estudo sugerem as quinolonas como o agente terapêutico alternativo ao cotrimoxazole no tratamento da ITU, em zonas com taxas de resistência a este antimicrobiano iguais ou superiores a 20% (Gupta *et al.*, 2001). No entanto, o seguimento deste comportamento, pode levar e até ser uma das razões do crescente aumento da resistência de microrganismos a estes antimicrobianos em vários países. De acordo com os resultados observados neste estudo, esta alternativa terapêutica, na região de Bragança, não é aconselhada, visto que a taxa de resistência às quinolonas nesta região é elevada. Assim, as elevadas taxas de resistência ao cotrimoxazole desaconselham o seu uso como fármaco de primeira linha no tratamento da ITU na região de Bragança. Não obstante, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas do cotrimoxazole fazem dele uma excelente opção de tratamento após se conhecer o resultado dos padrões de susceptibilidade do microrganismo (Garín *et al.*, 2005).

A baixa actividade da amoxicilina e das cefalosporinas, cefalotina e cefuroxima, frente às enterobactérias em estudo, pode estar relacionada com a alta prevalência de beta-lactamases, facto este que desaconselha o seu uso na terapia empírica. A elevada resistência à cefalotina, merece uma preocupação particular, pois este antimicrobiano está entre os fármacos de primeira escolha para o tratamento das cistites em gestantes, onde o uso de antimicrobianos é limitado e a presença de infecção é constante (Bail *et al.*, 2006).

A baixa susceptibilidade à amoxicilina desaconselha o seu uso quando não associada com um inibidor de beta-lactamases, como por exemplo a associação amoxicilina-ácido clavulânico. Este facto foi constatado neste estudo, onde se obteve uma boa susceptibilidade das enterobactérias a esta associação ao contrário do antimicrobiano isolado. Apesar da sua elevada actividade *in vitro*, cada vez mais aparecem estudos que mostram que os beta-lactâmicos apresentam como desvantagem o maior número de dias de tratamento para se conseguir taxas de erradicação, podendo ter mais efeitos secundários e maior frequência de recidiva que outros antimicrobianos, fazendo com que a sua escolha

para o tratamento empírico da ITU seja pouco atractiva, excepto durante a gravidez (Cars *et al.*, 2000 e Garín *et al.*: 2005).

A nitrofurantoína é considerada um antimicrobiano de primeira linha no tratamento empírico da ITU inferior, particularmente nos Estados Unidos, devido a possuir um amplo espectro antimicrobiano e uma grande excreção renal que permite atingir elevadas concentrações urinárias (Garín *et al.*, 2005). Neste trabalho, obteve-se uma elevada susceptibilidade da *E. coli* à nitrofurantoína, mas a *K. pneumoniae* e especialmente o *P. mirabilis*, apresentaram uma baixa susceptibilidade a este antimicrobiano, facto este também relatado em outros estudos (Moura *et al.*, 2009). Esta baixa susceptibilidade pode ser justificada pelo facto de nas ITU complicadas estarem associados microrganismos com elevadas taxas de resistência à nitrofurantoína (Lopez *et al.*, 2005), facto este que não pode ser comprovado nem analisado neste estudo, visto não se ter feito a diferenciação entre ITU complicadas e ITU não complicadas. Da comparação das taxas de resistência deste antimicrobiano entre doentes internados e em ambulatório, para estas duas enterobactérias, observa-se que essas taxas são muito similares em ambos os tipos de doente, o que nos sugere outras razões para a baixa susceptibilidade à nitrofurantoína. No entanto, a elevada susceptibilidade da *E. coli* a este antimicrobiano e sendo esta bactéria o uropatógeno mais frequentemente associado às ITU, faz dele uma alternativa terapêutica a considerar. Contudo, deverá ter-se em conta que este antimicrobiano requer um tratamento prolongado, 4 vezes ao dia, durante pelo menos 7 dias, e que juntamente com a sua toxicidade, torna necessário avaliar cuidadosamente o seu uso no tratamento de infecções comunitárias (Lopez *et al.*, 2005).

Neste estudo, os antimicrobianos com melhor actividade frente às enterobactérias foram o imipenemo e o grupo dos aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina). A elevada actividade destes antimicrobianos pode ser devida à sua baixa utilização no tratamento da ITU, nomeadamente do imipenemo já que é um antimicrobiano de uso exclusivo hospitalar e a sua utilização é limitada às infecções agudas graves (Sousa, 2006). Relativamente à amicacina, dado o seu amplo espectro de actividade, tem sido utilizada no tratamento de infecções graves por bacilos Gram-negativos, quando as estirpes são resistentes a outros aminoglicosídeos e tem sido utilizada como antimicrobiano de reserva por exibir propriedades tóxicas agudas (Sousa, 2006). Vários estudos evidenciaram a relação existente entre a utilização anterior de aminoglicosídeos e o aumento do risco de

resistência às quinolonas, uma vez que os determinantes genéticos da resistência podem estar associados no mesmo ambiente genético (plasmídeo, transposição e integração) (Warren *et al.*, 1999). A elevada actividade destes aminoglicosídeos faz deles boas opções a considerar para o tratamento empírico da ITU na região de Bragança. Quanto ao imipenemo, sendo um antimicrobiano de uso exclusivo hospitalar e reservado, este não é considerado na terapia empírica das ITU. No entanto, o facto de termos encontrado estirpes resistentes ao imipenemo na comunidade pode ser indicativo da disseminação de resistências do meio hospitalar para a comunidade.

Relativamente à *P. aeruginosa*, observou-se que no geral, apresenta taxas elevadas de resistência aos antimicrobianos. Tal facto alerta-nos para a implicação cada vez maior deste agente nas infecções nosocomiais, que pode estar associada a um ineficiente controlo de infecção hospitalar, causada por disseminação de microrganismos através dos profissionais de saúde e visitantes (Martins *et al.*, 2008).

As baixas taxas de susceptibilidade por parte da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos cotrimoxazole, gentamicina e ticarcilina podem ser explicadas pela resistência intrínseca desta bactéria a estes fármacos. Já a baixa actividade das associações ampicilina-sulbactam e ticarcilina-ácido clavulânico frente a esta bactéria, pode ser devido às concentrações de inibidores (sulbactam e ácido clavulânico) utilizadas serem insuficientes para inibir a elevada produção de beta-lactamases por parte da *P. aeruginosa*, não se conseguindo bloquear a actividade destas (Moura *et al.*, 2009). A elevada resistência à ciprofloxacina (fluoroquinolona) pode ser resultante da perda da permeabilidade (pela formação de biopelículas resultantes da produção de alginato) e do mecanismo activo de efluxo, responsável pela expulsão do antimicrobiano da bactéria (Martins *et al.*, 2008). Outros mecanismos, tais como a perda das porinas específicas, ou mutações na topoisomerase tipo II, também podem ser explicações para estas resistências, uma vez que condicionam a ligação dos antimicrobianos à membrana da *P. aeruginosa* (Livermore, 2007). A baixa susceptibilidade à ceftazidima pode dever-se à produção de beta-lactamases, como cefamicinases, por parte da *P. aeruginosa*.

Os antimicrobianos mais activos frente à *P. aeruginosa* foram o imipenemo e a colistina. Contudo, observou-se um aumento considerável da taxa de resistência do imipenemo ao longo do período de estudo (7,62% por ano). Ao compararmos a taxa de resistência ao imipenemo observada neste estudo com outros dois estudos realizados em

Portugal, um nos Hospitais da Universidade de Coimbra (Morais *et al.*, 2007) e outro no Hospital Santo António (Martins *et al.*, 2007), verificamos que a taxa de resistência deste estudo (19,2%) é semelhante à do primeiro (17,7%) e muito mais baixa do que no segundo (37,7%). A produção de beta-lactamases, nomeadamente de metalo-beta-lactamases, associada com a perda das porinas específicas de carbapenemos, podem ser mecanismos envolvidos na resistência a este carbapenemo (Martins *et al.*, 2007). O aumento das taxas de resistência está associado com o aumento da utilização deste antimicrobiano, o que tem resultado na disseminação de carbapenemases plasmídicas (Sousa, 2006).

O género *Enterococcus* tem emergido como um dos mais importantes patógenos hospitalares no mundo inteiro e, paralelamente ao aumento da sua incidência, tem-se observado um rápido aumento de estirpes resistentes aos antimicrobianos de uso corrente (Horner *et al.*, 2005). Neste estudo, estes microrganismos apresentaram susceptibilidade reduzida às quinolonas (ciprofloxacina e levofloxacina), ao aminoglicosídeo gentamicina, à ampicilina e à eritromicina. A resistência a estes antimicrobianos pode dever-se à resistência intrínseca ou, mais importante ainda, à resistência adquirida, quer por mutação, quer por captação de material genético estranho como plasmídeos (Horner *et al.*, 2005). Os antimicrobianos com melhor actividade frente aos *Enterococcus* foram os glicopéptidos (vancomicina e teicoplanina). No entanto, há a referir a existência de *Enterococcus* resistentes à vancomicina na zona geográfica em estudo, quer a nível comunitário, quer a nível hospitalar. Este dado deve ser motivo de preocupação, já que a vancomicina é o antimicrobiano de eleição para o tratamento de infecções provocadas por microrganismos Gram-positivos multirresistentes, ficando desta forma a eficácia do tratamento comprometida. O aparecimento de estirpes de *Enterococcus* resistentes à vancomicina entre isolados clínicos no Hospital de Bragança também deve ser motivo de preocupação devido à possibilidade de transferência de genes de resistência para estirpes MRSA altamente virulentas, com implicações dramáticas para a terapêutica. Esta preocupação torna-se ainda mais pertinente quando se sabe que as infecções por *Enterococcus* resistentes à vancomicina estão associadas com uma elevada taxa de mortalidade (Horner *et al.*, 2005). Assim sendo, o aparecimento de VRE (Vancomycin resistant *Enterococcus*) na região de Bragança, tanto a nível comunitário como a nível hospitalar, deve servir de alerta e agilizar a implementação de medidas de controlo para reduzir a possibilidade de

transmissão de paciente para paciente, isto no âmbito hospitalar e a ampla disseminação destes microrganismos na comunidade.

Comparando o padrão de susceptibilidade, para o mesmo agente etiológico, em doentes internados, com doentes em regime de ambulatório, observou-se, no geral, uma maior resistência aos antimicrobianos em isolados hospitalares. Esta maior resistência em isolados hospitalares é considerada “normal”, isto porque a flora bacteriana está submetida a uma maior pressão antimicrobiana. Adicionalmente, neste ambiente existem condições mais favoráveis para a transferência de genes de resistência entre as bactérias (Junquera *et al.*, 2005). Estudos sobre a avaliação das causas que justificam uma maior resistência aos antimicrobianos em estirpes hospitalares demonstraram que essa ocorre, provavelmente, devido ao resultado da selecção de estirpes resistentes da flora microbiana endógena dos pacientes e não devido à transmissão de estirpes resistentes hospitalares (Bail *et al.*, 2006). Relativamente aos antimicrobianos testados frente à *E. coli* (ceftazidima, cotrimoxazole, ciprofloxacina e cefalotina) e ao *P. mirabilis* (ciprofloxacina) que mostraram diferenças significativas entre doentes do ambulatório e hospitalares, estes antimicrobianos, apesar das diferenças, não são aconselháveis para o tratamento empírico da ITU, quer para o tratamento da ITU nosocomial, quer para o da ITU comunitária. Estas diferenças apenas revelam que as resistências a estes antimicrobianos são mais acentuadas no ambiente hospitalar. Desta forma, estes antimicrobianos apenas são opções de tratamento após realização e conhecimento do resultado do antibiograma.

As diferenças significativas encontradas nas taxas de resistência para a *P. aeruginosa* ao imipenemo, entre doentes internados e em regime de ambulatório, reflete o facto de este antimicrobiano ser de uso exclusivo hospitalar e por isso o aparecimento de resistências a este na comunidade ser limitado.

O facto de neste estudo as diferenças de susceptibilidade aos antimicrobianos entre doentes do ambulatório e hospitalares serem pouco significativas, podem sugerir uma incorrecta utilização dos antimicrobianos na comunidade (Junquera *et al.*, 2005).

Comparando as taxas de resistência por sexo, verificou-se que as estirpes isoladas em doentes do sexo masculino apresentam taxas de resistências superiores às isoladas em doentes do sexo feminino, para a maioria dos antimicrobianos testados. Isto poderá estar relacionado com o facto das ITU em indivíduos do sexo masculino serem habitualmente infecções complicadas, que estão associadas com microrganismos resistentes aos

antimicrobianos. Pelo contrário, as ITU em indivíduos do sexo feminino, na sua maioria, são ITU não complicadas, causadas por uropatógenos com taxas de resistência, geralmente, mais baixas (Rodrigues, 2008).

A elevada resistência à grande maioria dos antimicrobianos nas duas faixas etárias mais elevadas (60-70 anos e ≥ 80 anos), pode ser justificado pelo facto de que a maioria destes doentes estão hospitalizados e portanto a maioria destes contrai infecções urinárias complicadas, sendo estas causadas por microrganismos com elevada resistência aos antimicrobianos. Outro factor que poderá justificar estes dados é o facto de muitos dos doentes nestas faixas etárias terem no seu historial clínico um grande uso prévio de antimicrobianos, aumentando o risco do agente etiológico ter uma elevada resistência aos antimicrobianos de uso habitual (Bouza *et al.*, 2007).

As taxas elevadas de resistência observadas nas enterobactérias à amoxicilina, cefalotina e cotrimoxazole em estudo em todas as faixas etárias, podem ser explicadas pelo uso extensivo destas classes de antimicrobianos no tratamento de outras patologias (Rodrigues, 2008).

A evolução dos padrões de resistência aos antimicrobianos mostrou uma tendência geral de aumento dessas resistências ao longo do período de estudo, em todos os microrganismos em análise, nomeadamente na *P. aeruginosa*. O aumento significativo da resistência à ceftazidima, que sendo uma cefalosporina de terceira geração é caracterizada por possuir boa actividade antipseudomonas (Álvarez *et al.*, 2005), revela o desenvolvimento crescente de resistência por parte da *P. aeruginosa* a este antimicrobiano. Esta tendência de aumento das resistências bacterianas no período de estudo é representativo da magnitude do problema do aumento da resistência antimicrobiana nos uropatógenos, quer a nível geral, quer a nível regional, a que assistimos nos últimos anos. No entanto, há a registar a diminuição da resistência da *P. aeruginosa* aos antimicrobianos ticarcilina e ticarcilina+ácido clavulânico, tendo o primeiro uma taxa de resistência no último ano de estudo de 18,5% (redução média de 16,3% por ano), apresentando, desta forma, uma taxa de resistência que faz dele uma opção terapêutica na região de Bragança.

Outro dado que merece destaque é a tendência da diminuição da resistência, em *K. pneumoniae*, a alguns dos antimicrobianos usualmente empregues no tratamento empírico da ITU, como as quinolonas e o cotrimoxazole. Isto pode ser indicativo de um uso mais

racional destes antimicrobianos ou a diminuição do seu uso ao longo do tempo, sendo substituídos por outros.

A diminuição significativa da resistência à teicoplanina, no género *Enterococcus* (7,8% por ano) é importante devido a este ser um antimicrobiano alternativo à vancomicina, nas situações clínicas em que este é usado (Sousa, 2006).

7. CONCLUSÃO

A necessidade de tratar empiricamente tanto a ITU não complicada, como a ITU complicada, faz com que seja absolutamente necessário o conhecimento, em profundidade, dos agentes etiológicos e o seu padrão de resistências, em cada zona geográfica. Assim, neste trabalho foram avaliados os agentes etiológicos e o seu padrão de resistência na região de Bragança, num período de 5 anos.

Resumidamente, as principais conclusões que podemos retirar deste estudo são as seguintes:

- Das uroculturas positivas, a maior percentagem eram provenientes de indivíduos do sexo feminino e a maioria dos doentes apresentavam idade superior a 60 anos;
- A *E. coli* foi o microrganismo mais frequentemente isolado, seguido pela *P. aeruginosa* e depois por outros pertencentes à família das *Enterobacteriaceae*, sendo esta distribuição similar ao referido em outros estudos;
- O facto de a *P. aeruginosa* ter surgido neste estudo como o segundo microrganismo mais isolado, pode ser indicativo de que esta se está a tornar um emergente protagonista das ITU;
- As enterobactérias em estudo apresentaram elevadas taxas de resistência aos antimicrobianos tradicionalmente utilizados na terapia empírica das ITU (ciprofloxacina, norfloxacina, ácido nalidíxico, cotrimoxazole, cefuroxima e cefalotina), desaconselhando-se assim o seu uso empírico na região de Bragança;
- Os antimicrobianos com melhor actividade frente às enterobactérias foram o imipenemo e o grupo dos aminoglicosídeos (gentamicina e ampicacina).
- A *P. aeruginosa* comportou-se como um microrganismo multirresistente aos antimicrobianos em estudo;
- A existência de *Enterococcus* VRE na região de Bragança, quer a nível comunitário, quer a nível hospitalar, deve ser motivo de preocupação, devendo ser tomadas medidas de forma a controlar a disseminação destes microrganismos;
- Maior resistência aos antimicrobianos a nível hospitalar do que a nível comunitário, sendo no entanto estas diferenças pouco significativas, podendo isto indicar uma incorrecta utilização dos antimicrobianos na comunidade;

- Tendência geral de aumento das resistências aos antimicrobianos ao longo do período de estudo, em todos os microrganismos em análise, nomeadamente na *P. aeruginosa*.

Em resumo, a prescrição de terapêutica empírica adequada bem como a profilaxia, requerem uma análise periódica das susceptibilidades dos principais agentes causais e a sua difusão em cada área sanitária. O pedido de uroculturas e respectivos antibiogramas oriundos de doentes com suspeita de ITU e o seu estudo periódico, permitem dispor dos dados necessários para o conhecimento dos agentes causais mais importantes no nosso meio e dispor da informação acerca dos seus padrões de susceptibilidade, necessários para se poder iniciar um tratamento empírico adequado. Para além disso, numa época em que o apelo à medicina baseada nas evidências é cada vez maior, com a finalidade de reduzir o erro médico, é importante que o diagnóstico da ITU não se fundamente apenas na sintomatologia clínica, mas sim na urocultura e na determinação da susceptibilidade aos antimicrobianos. Este procedimento torna-se ainda mais importante, quando existem cada vez mais estudos que mostram a existência de elevadas resistências aos antimicrobianos usualmente empregues na terapia da ITU, bem como a variação destes padrões de resistência de região para região.

8. PERSPETIVAS FUTURAS

Em termos de perspectivas futuras seria útil, a realização de estudos prospectivos de curta e longa duração, que diferenciem as ITU em complicadas e não complicadas, e que tenham em consideração informação clínica do doente, nomeadamente o uso prévio de antimicrobianos, o nível sócio-económico, as condições de higiene individual, a recorrência de ITU e outras patologias concomitantes. Para além da importância deste tipo de estudos, seria também muito útil a realização de trabalhos de caracterização dos mecanismos moleculares de resistência aos antimicrobianos, nomeadamente os mecanismos envolvidos na resistência aos beta-lactâmicos (caracterização das enzimas beta-lactamases) e os envolvidos na transferência de genes de resistência para estirpes MRSA altamente virulentas, devido às implicações dramáticas destes mecanismos na terapêutica.

Deverá haver uma preocupação, por parte do laboratório de microbiologia responsável, de pelo menos uma vez por ano, publicar e/ou divulgar dados sobre os agentes etiológicos mais frequentes e o seu padrão de susceptibilidades aos antimicrobianos, na área geográfica abrangida. Com a realização deste trabalho, ficam disponíveis informações extremamente úteis para os clínicos poderem instaurar um tratamento empírico adequado, que é útil não só para o doente, como para prevenir o aparecimento e disseminação de resistências.

9. BIBLIOGRAFIA

ALÓS J. Quinolonas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2003;21:261-8.

ALÓS J. Epidemiología y etiología de la infección urinaria comunitaria. Sensibilidad antimicrobiana de los principales patógenos y significado clínico de la resistencia. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; 23 (Sup. 4):3-8.

ÁLVAREZ C., CASTRO A., GONZALEZ M. *et al*, Mecanismos de resistência em *Pseudomonas aeruginosa*: entendiendo a un peligroso enemigo. *Revista da Faculdade de Medicina da Universidade Nacional da Colombia*. 2005;53.

ANDREU A, ALÓS J, GOBERNADO M, *et al*. Etiología y Sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Rev Esp Quimioter*. 2005; 20:124-135.

ANDREU A. Patogenia de las infecciones del tracto urinário. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 (Supl.4):15-21.

ANDREU A., ALÓS J., GOBERNADO M. *et al*. Etiología y sensibilidad a los antimicrobianos de los uropatógenos causantes de la infección urinaria baja adquirida en la comunidad. Estudio nacional multicéntrico. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23:4-9.

ANGLADA R. *Microbiología sanitaria y clínica*. 1997. Editorial Síntese, Madrid.

ANGULO G. La Adherencia Bacteriana en la Patogenia de las ITU. *An R Acad Nac Med*. 2005; 2:410-419.

BAIL L., ITO A., ESMERINO L. Infecção do trato urinário: Comparação entre o Perfil de Susceptibilidade e a Terapia Empírica com Antimicrobianos. *RBAC* 2006;38:51-56.

BANNISTER, B., BEGG, N., GILLESPIE, S. *Técnicas Laboratoriais no diagnóstico da infecção*. 2000. Edições Piaget, Lisboa.

BOUZA E, SANGRADOR C,. Perfil etiológico de las infecciones urinarias y patrón de sensibilidad de los uropatógenos. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:461-468.

BURRUEZO J, BALGHAT M, MARTÍNEZ L, *et al*. Infecciones del Trato Urinário. *Med Clin (Barc)*. 2007;129: 707-715.

COLLEE J.G., DUGUID J.P., FRASE A.G., *et al*. *Microbiologia Médica*. 1993. 6ª, Fundação Caloust Gulbenkian: Lisboa.

- CAMPOS T., MENDES P. Infecção urinária na criança. *Acta Urológica*. 2006; 23:19-23.
- CARSS O, MOSTARD S, MELANDER A. Variation in antibiotic use in the European Union. *Lancet*. 2000; 357:1851-1853.
- COSTA I. Estudo de Incidência de Infecções Urinárias em Doentes Algaliados. *Sinais Vitais*. 1999;22:21-31.
- COSTA L, PRÍNCIPE P. Infecção do tracto urinário. *Rev Port Clin Geral*. 2005;21:219-225.
- COTRAN R., KUMAR V., COLLINS T. *Patologia Estrutural e Funcional*. 2000. 6ª, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- CRUZ J., BROSETA E. Infección urnaria complicada y no complicada. *La Medicina hoy*. 2003: 140-149.
- CUETO M. Diagnóstico microbiológico de la infección del tracto urinário. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005;23 (Supl. 4): 9-14.
- DIAZ P. Sistemas MDR y resistencia a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter*. 2003; 16:172-187.
- DELGADO M., MAYORGAS A., RODRÍGUEZ F., *et al*. Sensibilidad y resistência de *Pseudomonas aeruginosa* a los antimicrobianos. *Ver Esp Quimioter*. 2007;20:230-233.
- DELISLE S. PERL, TM. Antimicrobial management measures to limit resistance: a process-based conceptual framework. *Crit Care Med*. 2001, 29: N121-N127.
- FARRELL D.J., MORRISSEY I, RUBEIS D, *et al*. A UK Multicentre Study of the Antimicrobial Susceptibility of Bacterial Pathogens Causing Urinary Tract Infection. *Journal of Infection*. 2003; 46:94-100.
- FERREIRA S. Detecção de β -lactamases de espectro expandido em *E. coli* e *K. pneumoniae*. Tese de Mestrado. Universidade de Aveiro. 2007.
- FERREIRA M. Caracterização dos mecanismos de resistência aos antibióticos β -lactâmicos em estirpes de *E. coli* de origem Humana. Tese de Mestrado. Universidade de Lisboa. 2006.
- FLUIT C, JONES M, SCHMITZ F, *et al*. Antimicrobial resistance among urinary tract infection (UTI) isolates in Europe: Results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2000; 77: 147-152.

- FONSECA, Ana Bruschy; SEBASTIÃO, Clotilda; *et al.* Orientações para a Elaboração de um Manual de Boas Práticas em Bacteriologia. *Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge*, 2004.
- FOXMAN B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. *Am J Med.* 2002;5-13.
- FUCHS L., CHIHU L., CONDE C.*et al*, Mecanismos moleculares de la resistencia bacteriana. *Salud Publica Mex.* 1994;36.
- FRANCO A. Recurrent urinary tract infections *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology.* 2005; 19:861-873.
- GARÍN J., SANTOS J., COSTA M., *et al.* Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Rev Clin Esp.* 2005; 205:259-264.
- GALES A.C, SADER H.S., JONES R.N. The sentry participants group (Latin America). Urinary tract infection trends in latin American hospitals: report from the sentry antimicrobial surveillance program (1997-2000). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2002; 44:289-299.
- GOBERNADO M. CRUZ F. DALET F. *et al.* La infección urinaria. Procedimientos de microbiología clínica. *Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas e microbiología Clínica.* 2002.
- GRUPTA K., STAMM W. Urinary tract infections. *ACP Medicine.* 2005.
- GRIEBLING T., Urinary tract infection in women. In: Litwin MS, Saigal CS, editors. Urologic Diseases in America. Us Departement of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Washington, DC: US Government Printing Office, 2007; NIH Publication No. 07-5512:587-619.
- GRUPTA K, HOOTON T.M, STAMM E. Increasing antimicrobial resistance and the management of uncomplicated community-acquired urinary tract infections. *Ann Intern Med.* 2001, 135:41-50.
- GSRÍN J., SANTOS J., COSTA M. *et al.* Evolución de la resistencia antibiótica en las infecciones urinarias adquiridas en la comunidad. *Rev Clin Esp.* 2005;205:259-264.
- HELLINGER W. Confronting the problem of increasing antibiotic resistance. *South Med J.* 2000.

- HOOTON T.M., STAMM W. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11:551-581.
- HORCAJADA J, PALOMO D, FARIÑAS M. Tratamiento de las infecciones no Complicadas del tracto urinário inferior. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005; 23 (Supl.4): 22-27.
- HORNER R, LISCANO M, MARASCHIN M, *et al.* Susceptibilidade antimicrobiana entre amostras de *Enterococcus* isoladas no Hospital Universitário de Santa Maria. *J Bras Patol Med Lab.* 2005; 41:391-395.
- JAWETZ E., LEVINSON W. *Microbiologia Médica e Imunologia.* 2001. 4ª, Artemed, São Paulo.
- JOHNSON J. Evolution of pathogenic *Escherichia coli*. *Escherichia coli: virulence mechanism of a versatil pathogen.* Elsevier. 2002: 55-77.
- JUNQUEIRA S., LOZA E. BAQUERO F. Evolución del patrón de sensibilidade de aislados de *Escherichia coli* en urocultivos procedentes del médio hospitalario y extrahospitalario. *Enferm infecc microbiol Clin.* 2005;23:197-201.
- KAHLMETER G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO SENS Project. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 5: 69-76.
- KAHLMETER G, MENDAY P, CARS O. Non-hospital antimicrobial usage and resistance in community-acquired *Escherichia coli* urinary tract infection. *J Antimicrob Chemother.* 2003; 53:1005-1010.
- KAYE K.S., FRAIMOW H.S., ABRUTYN E. Pathogens resistant to antimicrobial agents. Epidemiology, molecular mechanisms, and clinical management. *Infect Dis Clin North Am.* 2000; 14:293-319.
- KOCH C., RIBEIRO J., SCHNOR O, *et al.* Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais, 2004-2004. *Revista da sociedade brasileira de medicina tropical.* 2008; 41 :277-281.
- KUHNER D. MARQUES A. Desafio do controle da Resistência a antimicrobianos nos hospitais. *Revista Prática Hospitalar.* 2003.
- LARSON E. Community factors in the development of antibiotic resistance. *Annu Rev Public Health.* 2007;28:435-447.

- LAU S, PENG M, CHAN F. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004; 37:185-191.
- LEWIS K. Riddle of biofilm resistance. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001; 45:999-1007.
- LIVERMORE, D., PEARSON, A. Antibiotic resistance: location, location, location. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:7-16.
- LIPSKY B. Urinary tract infections in men. Epidemiology, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Ann Intern Med.* 1989; 110: 138-150.
- LOPES HV., TAVARES W. Infecções do tracto urinário: Diagnóstico. *Associação Brasileira e Conselho Federal de Medicina* 2004.
- LÓPEZ F., LUNA F., URBANO R. Microorganismos aislados de muestras de orina procedentes de la comunidad y patrón de sensibilidad en un período 12 años. *Rev Esp Quimioter.* 2005;18:159-167.
- MARÍN M., GUDIOL F., Antibióticos Betalactámicos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:42-55.
- MARTINS A.C, SUAID H.J. Infecção do tracto urinário no idoso. Guia prático de urologia. *Sociedade brasileira de urologia.* 2003; (cap 6).
- MARTINS F., TEIXEIRA J., LOPES V., et al. Avaliação do perfil de Susceptibilidade de estirpes de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas no serviço de microbiologia do Hospital Geral de Santo António, E.P.E num período de 3 anos (2004-2006). *Rev Port de Saúde Pública.* 2008 (vol.26).
- MEI L., PENG M., CHANG F. Resistance rates to commonly used antimicrobials among pathogens of both bacteremic and non-bacteremic community-acquired urinary tract infection. *J Microbiol Immunol Infect.* 2004; 37:185-191.
- MIMS, PLAYFAIR, ROITT, et al. *Microbiologia Médica.* 2000. 2ª. Manole.
- MORENO E, PLANELLIS I, PRATS P, et al. Comparative study of *Escherichia coli* virulence determinates in strains causing urinary tract bacteremia vs strains causing pyelonephritis and other sources of bacteremia. *Diag Microbiol Infec Dis.* 2005; 53:43-49.

- MOURA A., NICOLAU A., HOOTON T. *et al.* Antibiotherapy and pathogenesis of uncomplicated UTI: difficult relationships. The society for applied microbiology, *J Appl Microbiol.* 2009;106:1779-1791.
- MORAIS M., RIBEIRO M., BOAVENTURA M. Evolução da etiologia e sensibilidade antimicrobiana em infecções urinárias ao longo de três anos. *Revista Portuguesa de Ciências Biomédicas.* 2007:32-40.
- NICOLLE L.E Urinary tract infection in long-term care facility residents. *Clin Infect Dis.* 2001; 31:757-761.
- NABER K., BISHOP M., BJERKLUND T. *et al.* Guidelines on the management of urinary and male tract infections. *European Association of Urology.* 2006.
- OCHOA C, BOUZA JM, MENDEZ C, GALIANA L. - Etiologia de las infecciones del tracto urinário y sensibilidad de los uropatógenos a los antimicrobianos. *Rev Esp Quimioter.* 2005;.124-135.
- OLIVEIRA M. Infecção do tracto urinário na criança. *BioAnálise* 2004:23-29.
- ORENSTEIN R., WONG E. Urinary tract infeccions in Adults. *Am Fam Physician.* 1999; 59.
- PAK J., PU Y., ZHANG Z. *et al.* Tamm- Horsfall protein binds to type 1 fimbriated *Escherichia coli* and prevents *E. coli* from binding to uroplakin Ia and b receptors. *J Biol Chem.* 2001; 276:9924-9930.
- PALOMINIO J, PACHÓN J. Aminoglucósidos. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:105-15.
- PATTERSON T., ANDRIOLO V. Detection. Significance and therapy of bacteriuria in pregnancy: update in the managed health care era. *Infect Dis Clinic North Am.* 1997; 11:593-608.
- PELCZAR, Michael; CHAN, E.C.S; KRIEG, Noel R. – *Microbiologia Conceitos e Aplicações.* volume II.1990. 2ª. Makrom Books.
- PEREZ M. Classificação Geral e Quadro Clínico. *International Braz J. Urol.* 2003;29: 3-6.
- PLASCENCIA L, OJEDA A, VÁZQUEZ H. Vigilancia de los niveles de uso de antibióticos y perfiles de resistência bacteriana en hospitales de tercer nível de la ciudad de México. *Salud pública Mex.* 2005.

- POLETTI K., REIS C. Susceptibilidade antimicrobiana de uropatógenos em pacientes ambulatoriais na cidade de Goiânia. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2005;38.
- RIBEIRO T. Resistência à vancomicina em *Enterococcus* spp: uma avaliação global de risco. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, 2005.
- RODRIGUEZ J. Dimensión de las Resistencias en el Hospital. *Rev Esp Quimioter*. 2006;19;1:81-82.
- RODRIGUES M. Resistência às quinolonas em estirpes urinárias de *E. coli* da comunidade, em Portugal. Tese de Mestrado. Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. 2008.
- SALYERS A., WHITT D., Bacterial pathogenesis - A molecular approach. *ASM press* 1994: 98-109.
- SANGRADOR C., BOUZA J., MENDEZ C., *et al*. Etiologia de las infecciones del tracto urinário y sensibilidad de los uropatógenos microbianos. *Rev Esp Quimioter*. 2005;124-135.
- SCHOLOSSBERG D., SHULMAN J. *Diagnóstico diferencial em doenças infecciosas*. 2000. Edição Revinter.
- SEQUEIRA M. Resistência aos antibióticos: o uso inadequado dos antibióticos na prática. *OFIL*. 2004.14,1:45-68.
- SERRALLACH C. Infecciones urinarias recurrentes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2005; (Supl.4): 28-39.
- SOOD S., MALHOTRA M. *Enterococcal* infections & antimicrobial resistance. Indian medicine revist. 2008,128 :111-121.
- SOUSA J. *Manual de Antibióticos Antibacterianos*. 2006. 2ª, Universidade Fernando Pessoa, Porto.
- SOUSA J. *Antibióticos Antibacterianos*. 2001. 1ª, Publicações Farmácia Portuguesa, Associação Nacional de Farmácias.
- STAMEY T. WEHENER N. MILHARA G. *et al* The immunologic basis of recurrent bacteriuria: role of the cervicovaginal antibody in enterobacterial colonization of the introital mucosa. *Medicine*. 1978; 57: 47-56.

- STEINKE D., DAVEY P. Association between antibiotic resistance and community prescribing: A critical review of bias and confounding in published. *Clin Infect Dis*. 2001;33(Supl 3):S193-S205.
- TAFUR J, TORRES J, VILLEGAS M. Mecanismos de Resistencia a los antibióticos en bacterias Gram negativas. *Infection*. 2008.
- VENTURA C., CÔRT-REAL R. Infecções Urinárias. *Patologia infecciosa durante a gravidez*. 2007;57:63.
- VISCONTI R., GARRIGUES T., CANTÓN E. Mecanismos de resistência bacteriana a las quinolonas. *Rev Esp Quimioter*. 2002.
- WAGENLEHNER A., WEIDNER W., NABER K. Emergence of antibiotic resistance amongst hospital-acquired urinary tract infections and pharmacokinetic/pharmacodynamic consideration. *J Hosp Infect*. 2005;60:191-200.
- WAGENLEHNER F, NIEMETZ A, DALHOFF A, *et al*. Spectrum and antibiotic resistance of uropathogens from hospitalized patients with urinary infection: 1994-2000. *Int J Antimicrob Agents*. 2002;19:557-564.
- W.H.O. (World Health Organization). "World Health Organization Reporto on Infectious Diseases 2000- Overcoming antimicrobial resistance". *World Health Organisation 2000 Publication code: WHO/CDS/2000.2*.
- WANNMACHER Lenita. Uso discriminado de Antibióticos e Resistência Microbiana: Uma Guerra Perdida?. *Uso Racional do Medicamento*. 2004; 1; 4.
- WARREN D., FRASER V.J. Infection control measures to limit antimicrobial resistance. *Crit care med*. 2001; 29: N128-N134.
- WARREN J, ABRUTIN E, HEBEL R, *et al*. Guidelines of antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and acute pyelonephritis in women. *Infectious Diseases Society of America*. 1999;29:145-758.
- WILLIAMS J.D, SEFTON A.M. The prevention of antibiotic resistance during treatment. *Infection*. 1999; 27:S29-S31A.